

А. О. Натансон

ВИТАМИН А
и А-ВИТАМИННАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Медгиз · 1961

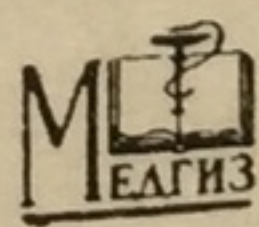
А. О. НАТ

ВИТАМ
И А-ВИТ
НЕДОСТАТ

ГОСУДАРСТВЕННО
МЕДИЦИНСКОЙ
МЕДГИЗ — 19

А. О. НАТАНСОН

ВИТАМИН А И А-ВИТАМИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1961 — МОСКВА

АННОТАЦИЯ

В книге приведены современные сведения об обмене витамина А в организме, его физиологическом значении, участии в процессах фоторецепции и механизме действия. Подробно описаны проявления А-витаминной недостаточности, особенно в детском возрасте, и методы ее диагностики. Значительное внимание уделено фармакологическому действию витамина А и применению его с лечебной целью при заболеваниях, не связанных с А-витаминной недостаточностью (при заболеваниях кожи, щитовидной железы и др.). В связи с возможным возникновением А-гипервитаминоза подробно описаны его симптомы как у детей, так и у взрослых. Книга содержит исчерпывающий обзор основной литературы по затронутым вопросам, а также материалы собственных исследований автора.

В
с из
вые
1913-
За
посвя
проце
и экск
Ис
изоби
в орга
выми
высказ
ствия
Ис
динами
клиник
возраст
ванных
вать з
мой; в
телей,
Настоя
матиза
При
витами
зом осе
мину, и
могут х
женных
С н
ные о м
минной
А с тер
При
те разд

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
История открытия	5
Глава 1. Каротины и каротиноиды	7
Биосинтез и классификация каротиноидов	7
Каротины, их структурные изомеры и производные	8
Стереоизомеры каротинов	12
Биологическая (провитаминная) активность пространственных и структурных изомеров каротинов	13
Астаксантин	17
Глава 2. Витамин А и его производные	18
Физико-химические свойства витамина А	18
Стереоизомеры витамина А	20
Синтетические производные витамина А	21
Витамин А-кислота	22
Синтетические эфиры витамина А	22
Аксерофтен	23
Природные производные витамина А	23
Неовитамин А _а	24
Ангидровитамин А	25
Витамин А-альдегид	26
Витамин А ₂	28
Китол	28
Продукты окисления витамина А	30
А-витаминный фактор лярда	31
Химическое строение и биологические свойства производных витамина А	32
Антиметаболиты витамина А и каротинов	33
Глава 3. Содержание витамина А и каротина в организме	33
Содержание в органах и тканях	36
Содержание витамина А в печени	40
Факторы, влияющие на содержание в печени витамина А	42
Изменения содержания витамина А в печени при ее экспери- ментальных поражениях	45
Содержание витамина А в крови	45
Витамин А и белки крови	48
Содержание витамина А и каротина в крови здорового че- ловека	49
Факторы, влияющие на содержание витамина А в крови	51
Содержание витамина А и каротина в крови при некото- рых заболеваниях	54
Содержание витамина А и каротина в организме плода	55
Содержание витамина А в молоке и молозиве	275

Глава 4. Превращение каротина в витамин А	59
Окислительное расщепление каротина. Апо-каротинали	59
Провитаминная активность β -каротина	60
Превращение каротина в витамин А путем асимметричного окисления каротина	61
Место превращения каротина в витамин А	63
Участие кишечной стенки в превращении каротина в витамин А	65
Внекишечное образование витамина А	67
Факторы, влияющие на превращение каротина в витамин А	70
Влияние функционального состояния эндокринных органов на превращение каротина в витамин А	70
Влияние щитовидной железы	70
Влияние поджелудочной железы	74
Влияние гипофиза и гормонов надпочечников	75
Влияние некоторых витаминов и антибиотиков на превращение каротина в витамин А	75
Глава 5. Всасывание и выделение витамина А и каротина из организма	77
Всасывание витамина А	77
Влияние состава пищи на всасывание витамина А	80
Всасывание эмульгированных и воднодисперсных препаратов витамина А	81
Влияние функционального состояния желудочно-кишечного тракта на всасывание витамина А	82
Влияние ферментов поджелудочной железы на всасывание витамина А	83
Всасывание каротина	84
Влияние состава пищи на всасывание каротина	85
Влияние жиров пищи	89
Влияние токоферолов и синтетических антиокислителей на всасывание каротина и превращение его в витамин А	92
Нарушение всасывания каротина	94
Выделение витамина А из организма	95
Выделение витамина А с мочой	95
Выделение витамина А с калом	96
Глава 6. Механизм действия витамина А и его участие в процессах метаболизма	98
Участие витамина А в окислительных процессах	98
Влияние витамина А и каротина на ферментативные процессы	100
Обмен серы, кератинизация эпителия и каталитическое окисление меди	101
Влияние витамина А на обмен нуклеиновых кислот	103
Участие витамина А в белковом обмене	103
Роль витамина А в обмене липидов	105
Влияние витамина А на обмен холестерина	105
Соединения SA (убихинон), SC и витамин А	108
Влияние витамина А на обмен углеводов	111
Влияние витамина А на основной обмен	111
Витамин А и минеральный обмен	112
Продукты метаболизма витамина А и их действие на организм	113
Глава 7. Витамин А и процессы фоторецепции	115
Химическая природа и свойства зрительного пурпура (родопсина и порфиросина) и ретиненов	117
Превращение ретинена в витамин А. Ретиненредуктаза и ферментные системы, участвующие в восстановлении ретинена	119

Регенерация родопсина	121
Йодопсин	124
Глава 8. Взаимоотношения между витамином А и другими витаминами в организме	127
Витамин А и витамины группы В	127
Витамин А и витамин С	128
Витамин А и витамин D	130
Витамин А и витамины К и Е	131
Глава 9. Потребность в витамине А	133
Изучение потребности в витамине А в эксперименте	133
Факторы, влияющие на потребность в витамине А	137
Потребность человека в витамине А	140
Глава 10. Экспериментальный А-авитаминоз	146
Проявления экспериментального А-авитаминоза	146
Изменения при А-авитаминозе в отдельных органах и тканях	149
Изменение эпителиальной ткани	149
Изменения в крови и в системе лимфоидной ткани	158
Изменения в костях	158
Изменения нервной системы	161
Изменения в органах половой системы	165
Влияние витамина А на процессы эмбриогенеза	166
Местная и общая инфекция при экспериментальном А-авитаминозе	168
Глава 11. А-витаминная недостаточность у человека	171
Клинические проявления А-витаминной недостаточности у человека	172
Изменения органа зрения при А-витаминной недостаточности	178
Темновая адаптация, ее исследование и нарушения	178
Факторы, влияющие на темновую адаптацию	180
Нарушения темновой адаптации при эндогенной А-витаминной недостаточности	185
Изменения конъюнктивы и роговицы	188
Изменения кожи при А-витаминной недостаточности	191
Глава 12. Диагностика А-витаминной недостаточности у человека	197
Изменения слизистых оболочек	197
Биомикроскопия роговицы	201
Определение содержания витамина А в крови	201
Изменения содержания витамина А в крови после нагрузки витамином А	202
Исследование темновой адаптации глаза	206
Исследования поля зрения	207
Электроретинограмма	207
Оценка методов диагностики А-витаминной недостаточности	208
Глава 13. Гипервитаминоз А	209
Экспериментальный гипервитаминоз А	209
Местное действие больших доз витамина А	215
Гипервитаминоз А у человека	219
Гипервитаминоз А у взрослых	221
Гипервитаминоз А у детей	222
Глава 14. Лечебное и фармакологическое действие витамина А	226
Препараты витамина А и каротина	226
Фармакологическое действие каротина, витамина А и их производных	227

Применение витамина А для профилактики и терапии А-вита- минной недостаточности	228
Влияние витамина А на течение и профилактику инфекцион- ных заболеваний	229
Применение витамина А при заболеваниях, не связанных с А-витаминовой недостаточностью	230
Заболевания кожи	230
Почечнокаменная болезнь	234
Пигментный ретинит	234
Заболевания щитовидной железы	235
Гипертоническая болезнь	236
Заболевания органа слуха	237
Литература	238
Предметный указатель	272

ПРЕДИСЛОВИЕ

Витамин А относится к той небольшой группе витаминов, с изучения которых началась история витаминологии. Впервые как «растворимый в жирах фактор» он был описан в 1913—1915 гг. Мак Коллумом и Дэвисом (McCollum и Davis).

За истекший период опубликовано большое число работ, посвященных как самому витамину А, так и патологическим процессам, развивающимся при его недостатке в клинических и экспериментальных условиях.

Исследования, относящиеся к проблеме витамина А, изобилуют противоречиями в трактовке роли этого витамина в организме; кроме того, иногда оказываются противоречивыми и сами факты, на которых базируются исследователи, высказывающие ту или иную точку зрения о механизме действия витамина А.

Исключительная роль, которую играет витамин А в общей динамике обмена, большое значение данных, относящихся к клинике А-авитаминозных состояний (особенно в детском возрасте), делают необходимой систематизацию опубликованных работ. Подобная систематизация должна способствовать знакомству широких масс врачей с указанной проблемой; вместе с тем она может быть полезна и для исследователей, работающих в области питания и витаминологии. Настоящая монография и представляет попытку такой систематизации.

При исключительно большом числе работ, посвященных витамину А, объем книги не позволил исчерпывающим образом осветить все исследования, относящиеся к данному витамину, и мы ограничились поэтому лишь основными, которые могут характеризовать состояние отдельных вопросов, изложенных в монографии.

С наибольшей полнотой мы старались представить данные о механизме действия витамина А, диагностике А-витаминной недостаточности и применении препаратов витамина А с терапевтической целью.

При изложении материала мы стремились также оттенить те разделы, в трактовке которых отсутствует единогласие, и

выделить из этих разделов вопросы, подлежащие дальнейшему изучению.

Методики определения витамина А и каротина, а также сведения о содержании их в пищевых продуктах достаточно подробно изложены в ряде методических руководств и справочных пособий и потому не приводятся в настоящей монографии.

Автор будет считать свою задачу выполненной, если приведенный в монографии материал, отражающий и его собственные исследования, будет способствовать дальнейшему изучению физиологического значения витамина А.

А. Натансон

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Первые экспериментальные исследования, которые привели в дальнейшем к открытию витамина А, принадлежат Степпу (Stepp, 1909). Изучая вопрос о способности организма животных к синтезу липидов, Степп показал, что пища, вполне достаточная для обеспечения нормального роста и развития мышечной ткани (хлеб и молоко), теряет свои питательные качества после обработки ее спиртом и эфиром. Добавление к экстрагированной пище полученного из нее же экстракта вновь делало ее пригодной для питания. Степп полагал, что при подобной обработке из пищи удаляются те липиды, к синтезу которых организм млекопитающих неспособен.

Дальнейшее развитие эта проблема получила в работе Мак Коллума и Дэвиса (1913), проводивших исследования на молодых растущих крысах. Кормление животных пищевой смесью из специально обработанных продуктов белка (казеина), углеводов и солевой смеси вело к остановке роста, который возобновлялся после добавления к диете сливочного масла или эфирного экстракта яичного желтка. Свиное сало и оливковое масло такими свойствами не обладали.

В исследованиях, опубликованных в 1913 г., Осборн и Мендель (Osborne и Mendel) подтвердили, что добавление сливочного масла к искусственно составленной пищевой смеси обеспечивает нормальный рост животных. Ими же была выделена активная фракция сливочного масла. Эти авторы обратили внимание на то, что у молодых крыс, получавших искусственно составленные пищевые смеси, помимо остановки роста, наблюдаются и заболевания глаз, излечивающиеся после добавления к пище сливочного масла или трескового жира.

Продолжая свои исследования, Мак Коллум и Дэвис установили, что активное начало сливочного масла и рыбьего жира связано с неомыляемой фракцией, и дали ему название «растворимый в жирах А-фактор». В 1916 г. Дреммонд (Drummond) назвал этот фактор витамином А.

В дальнейшем было показано [преимущественно в исследованиях Стинбока (Steenbock)], что ряд растительных про-

дуктов обладает способностью оказывать действие, сходное с действием витамина А. Подобная активность растительных продуктов оказалась связанной с наличием в них желтых растительных пигментов — каротиноидов. По данным Стинбока, растения, наиболее богатые каротином, одновременно обладают и наиболее выраженной А-витаминной активностью, а выделенный из растений кристаллический каротин способен поддерживать нормальный рост и развитие животных, принимавших пищу, лишенную витамина А. Однако все эти исследования не давали удовлетворительного объяснения существа связи между витамином А и желтым растительным пигментом каротином.

Характер взаимоотношений между витамином А и каротином был установлен Муром (Moore). Он показал, что каротин, содержащийся в пище, превращается в организме животных в витамин А и является, таким образом, биологическим предшественником этого витамина. Это представление подтвердилось в дальнейшем, когда была установлена химическая структура каротина и витамина А.

Карот
стых соед
многими
низме ж
ходит. П
тез каро
и слепой

БИ

В ос
димому,
произво
разующ
и Zeller
Учас
веществ
опыты
сагызе.
жавшие
и уксус
в этой
1956)
лялся
в вита
либо п
А на
синтез
сон (V
1954

ГЛАВА I

КАРОТИНЫ И КАРОТИНОИДЫ

Каротины относятся к обширной группе углеводородистых соединений — каротиноидов — пигментов, синтезируемых многими растениями и отчасти микроорганизмами. В организме животных синтеза каротинов, по-видимому, не происходит. По данным Мак Гилливрея (McGillivray, 1951), синтез каротина кишечной флорой наблюдался в подвздошной и слепой кишках у овец.

БИОСИНТЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ КАРОТИНОИДОВ

Биосинтез каротиноидов

В основе биосинтеза каротина в растениях лежат, по-видимому, превращения уксусной кислоты в активированное производное изопрена — β -метил- β -окси- σ -валеролактон, образующееся при участии коэнзима А [Айслер и Целлер (Isler и Zeller, 1957)].

Участие уксусной кислоты в образовании каротиновых веществ в растениях подтверждают, в частности, и недавние опыты Б. Г. Савинова с сотрудниками, проведенные на коксагызе. На листья этого растения наносили растворы, содержавшие ряд соединений, меченных по углероду, в том числе и уксусную кислоту (И. Г. Вывалько и др., 1957). Интересны в этой связи опыты Краузе и Сандерса (Krause и Sanders, 1956) на крысах, получавших C^{14} , источником которого являлся уксуснокислый натрий. Обнаруженное включение C^{14} в витамин А могло возникнуть, по предположениям авторов, либо путем замены одного из углеродных атомов витамина А на C^{14} , либо в результате участия ацетата в частичном синтезе витамина А в организме крыс. Уолф, Кан и Джонсон (Wolf, Kahn, Johnson, 1957), вводящие крысам ацетат C^{14} , не наблюдали включения меченого углерода в витамин А.

Заслуживает внимания тот факт, что пути биосинтеза каротина аналогичны путям биосинтеза витаминов Е и К.

Изучение и выделение отдельных представителей каротиноидов стали возможными благодаря методу хроматографи-

ческой адсорбции, разработанному М. С. Цветом. При исследовании каротиноидов успешно применяется также спектральный анализ. Подробному описанию каротиноидов посвящены монографии Б. Г. Савинова (1948), Каррера и Юкера (Karrer и Jucker, 1950) и Гудвина (Goodwin, 1952). Значительный вклад в изучение каротиноидов внесен русскими учеными И. П. Бородиным, В. Н. Любименко и др.

Классификация каротиноидов

Каротиноиды могут быть распределены на 5 основных групп: 1) собственно каротиноиды (углеводороды); 2) гидроксилсодержащие каротиноиды [ликоксантин, рубиксантин, криптоксантин, зеаксантин, ксантофилл (лутеин), флавоксантин и др.]; 3) каротиноиды, содержащие карбонильные группы (капсантин, астацин, астаксантин, микоксантофилл и др.); 4) каротиноиды, являющиеся производными карбоновых кислот (кроцетин, биксин, азафрин); 5) каротиноиды с невыясненным строением (Е. В. Будницкая, 1954).

КАРОТИНЫ, ИХ СТРУКТУРНЫЕ ИЗОМЕРЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ

Каротиноиды-углеводороды обозначаются термином каротины. Каротиноиды других групп, содержащие в своей молекуле кислород, следует рассматривать как производные каротинов. Образующиеся спирты, кетоны, альдегиды и кислоты носят название окси-, кето- и альдо-каротинов и др.

Воздействие каротина и его производных на организм млекопитающих до настоящего времени остается неясным. Несомненным и пока единственным показателем биологической ценности каротина и его производных является их способность превращаться в организме в витамин А. Не все каротиноиды обладают этим качеством и потому при ознакомлении с особенностями химического строения отдельных каротиноидов мы в дальнейшем остановимся на тех из них, которые являются «предшественниками» витамина А («провитамины» А).

Впервые каротин выделен в 1831 г. Вакенродером (Wackenroder) из желтой репы и моркови и по названию последней (carota) получил свое наименование. Эмпирическая формула каротина — $C_{40}H_{56}$ — установлена лишь в 1907 г. Вильштеттером и Миг (Willstätter R. и Mieg W.). Последующее изучение строения каротина и его производных связано главным образом с исследованиями Цехмейстера и Каррера (Zechmeister и Karrer).

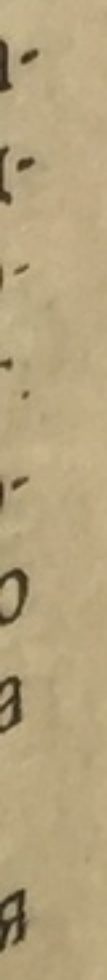
Основным объектом для изучения химического строения каротина являлся пигмент, выделенный из моркови. Пигмент этот состоит из смеси трех изомерных компонентов,

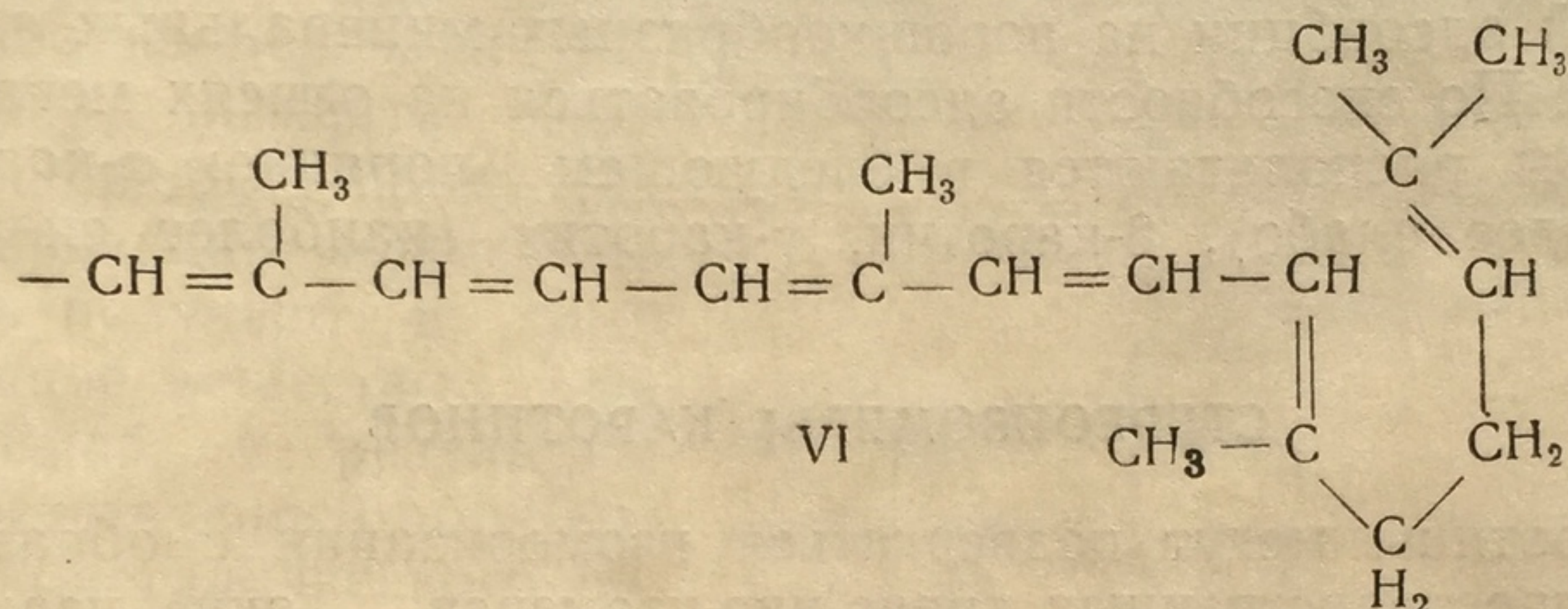
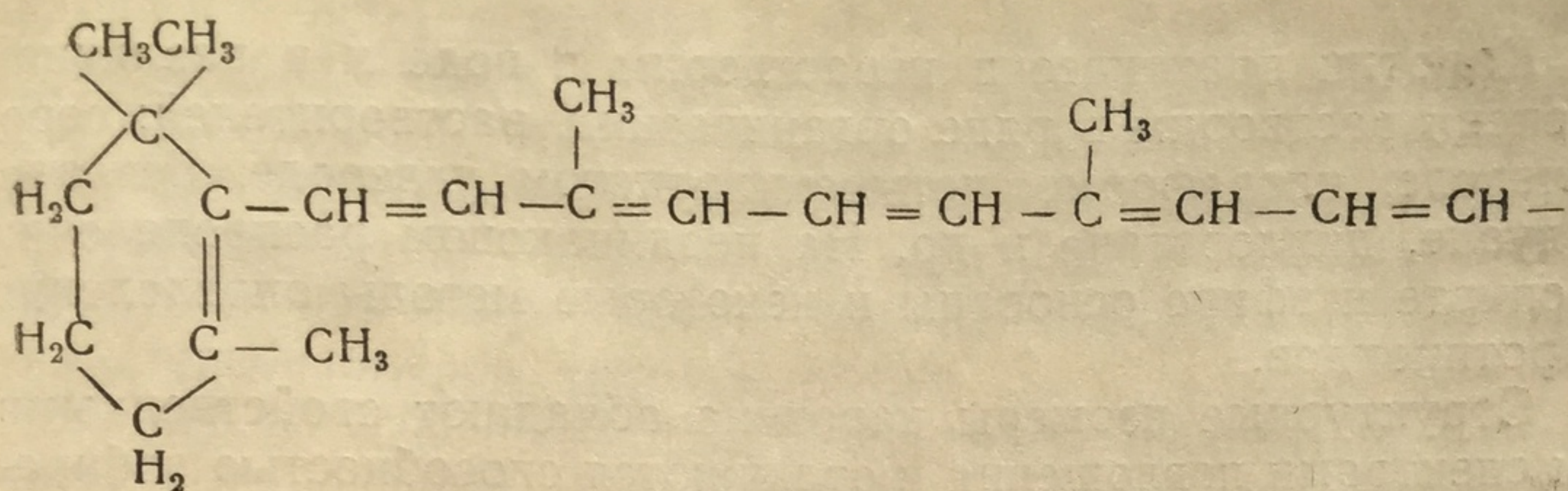
лек-
кт-
вя-
ра
чи-
ми

О-
И,
И-
П-
И
О-
С

IE

ом
ей
е
с-
р.
м
м.
ой
б-
о-
е-
о-
о-
и-





Помимо α -, β - и γ -каротинов из некоторых растений хроматографически выделен еще ряд природных изомеров каротина: δ -каротин, ζ -каротин Стрейна и др.

Среди производных каротинов, встречающихся в природе, провитаминными свойствами обладают α -каротин-моноэпоксид, криптоксантин, мутатохром, миксоксантин, афанин, эхиненон, торулородин, афаницин и, по некоторым данным, атаксантин.

Физико-химические свойства каротинов

β -каротин, каротиноиды (как и витамин А) относятся к полиенам. Все эти соединения характеризуются высокой ненасыщенностью и чередованием простых и двойных связей, которые в этом случае носят название сопряженных двойных связей. Система двойных связей образует хромафорную группу молекулы, с которой связано поглощение ультрафиолетовых лучей или видимого света. От количества сопряженных двойных связей зависит также и расположение максимума поглощения.

Каротин, выделенный в чистом виде, образует кристаллы гексагональной системы темно-красного или оранжево-красного цвета с блестящим металлическим оттенком. Чистый каротин без примеси продуктов разложения запаха не имеет. Наличие таких продуктов сообщает каротину запах фиалки, обусловленный β -иононом.

Удельный вес трех основных изомеров одинаков и равен по отношению к воде при температуре $20^\circ - 1,000 \pm 0,004$.

Температура плавления изомеров неодинакова и составляет для α -каротина $187-188^\circ$, для β -каротина $183-184^\circ$ и для γ -каротина 178° .

Каротин практически нерастворим в воде и в различной степени растворим в ряде органических растворителей: сероуглероде, хлороформе, четыреххлористом углероде, бензоле, толуоле, дихлорэтано и др. На неодинаковом распределении в спирте и эфире основаны и некоторые методы определения каротиноидов.

Структурные изомеры каротина обладают свойственными им спектрами поглощения и отличаются способностью избирательной адсорбции на порошкообразных минеральных адсорбентах. По способности адсорбироваться на окисях металлов изомеры располагаются в следующем порядке: α -каротин (наиболее слабо), β -каротин, γ -каротин (наиболее сильно).

СТЕРЕОИЗОМЕРЫ КАРОТИНОВ

Каротины могут подвергаться изомеризации с образованием пространственных транс-цис-изомеров. Такие изомеры образуются не только искусственным путем в результате той или иной обработки каротина (под действием света, нагревания и т. д.), но присутствуют и в природных источниках каротина. Транс-цис-изомеры отличаются от исходной транс-транс-формы не только физико-химическими свойствами, но, что особенно важно, и различной провитаминной активностью.

Не все двойные связи молекулы каротиноидов стереохимически активны и способны к транс-цис-повороту, что объясняется стереохимическими препятствиями. Возможное количество стереоизомеров определяется в конечном счете числом стереохимически активных двойных связей (табл. 1).

Таблица 1

Каротиноиды	Количество пространственно активных двойных связей	Симметричность молекул	Вероятное число трансизомеров
α -каротин	5	Не симметрична	32
β -каротин	5	Симметрична	20
γ -каротин	6	Не симметрична	64
Криптоксантин	5	»	32

Помимо специфических спектральных характеристик и разной температуры плавления, стереоизомеры отличаются и разной силой адсорбции и вследствие этого, различным расположением на адсорбционной колонке по отношению к исходному пигменту. Так, например, стереоизомеры β -каротина, известные под названием нео- β -каротинов U и V, располагаются на адсорбционной колонке выше β -каротина, а ниже его

находятся нео-β-каротины А, В, С, D и Е. (рис. 1). Точно такие же различия в адсорбционной способности наблюдаются и в отношении стереоизомеров α-каротина. Из числа полученных стереоизомеров γ-каротина известен про-γ-каротин, который является, по-видимому, природным изомером и не образуется при искусственной изомеризации. Известен также ряд стереоизомеров криптоксантина.

Одной из особенностей стереоизомеров является их способность к дальнейшей изомеризации, которая протекает аналогично изомеризации исходного пигмента. При этом среди продуктов изомеризации может быть вновь получено и само исходное вещество. Так, например, в результате соответствующей обработки кристаллического образца нео-β-каротина из него может быть получен в числе прочих изомеров и β-каротин.

Стереоизомеры, помимо названий, характеризующих до известной степени их адсорбционные свойства, носят в основном названия, указывающие на пространственные изменения в их молекуле по месту расположения стереохимически активных двойных связей. В частности, нео-β-каротин U носит название 3-моно-цис-β-каротина, а нео-β-каротин В — 3:6-ди-цис-β-каротина.

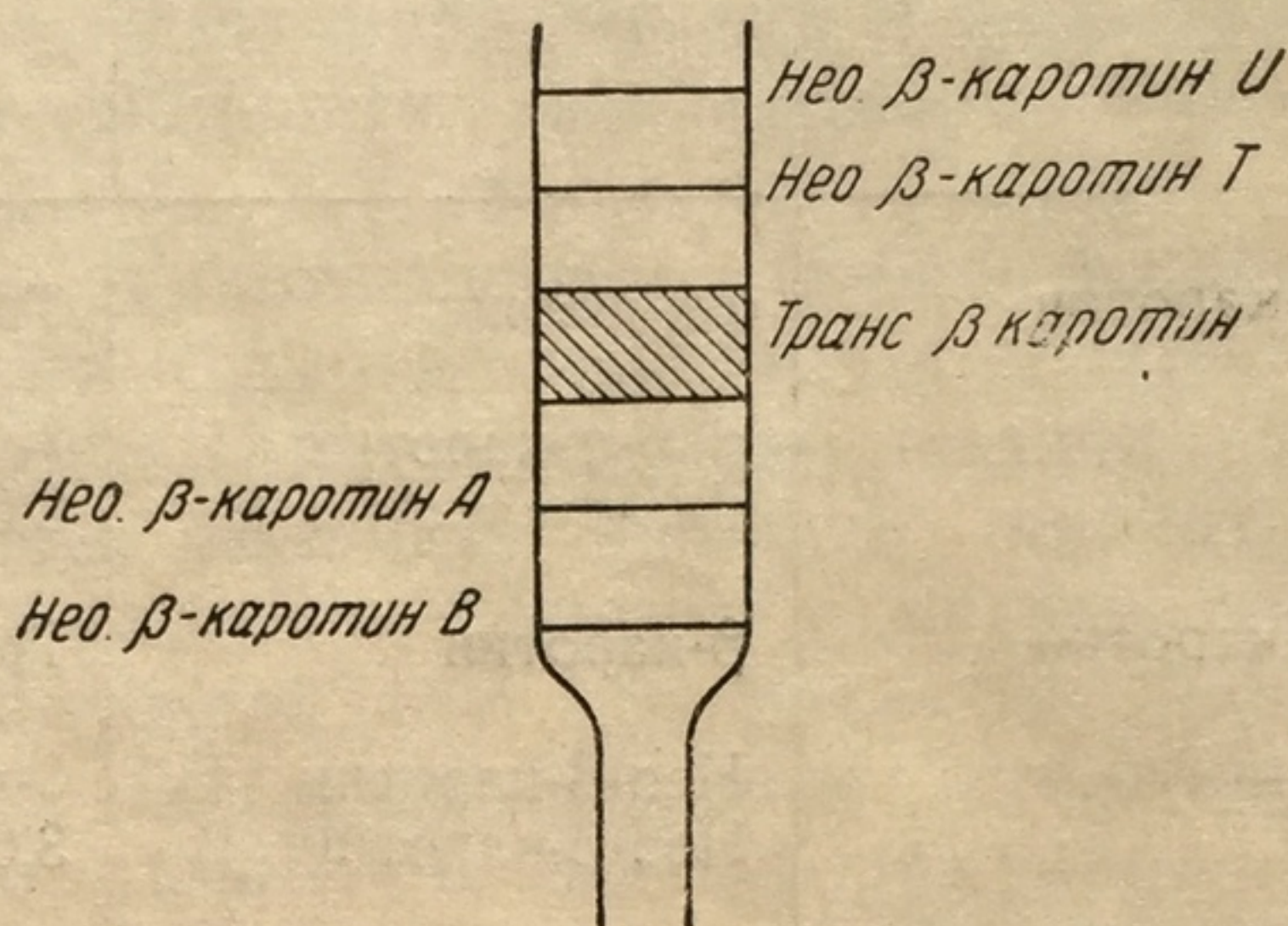


Рис. 1. Расположение стереоизомеров β-каротина на адсорбционной колонке по отношению к исходному транс-транс-изомеру (из Т. Гудвин, 1952).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ (ПРОВИТАМИННАЯ) АКТИВНОСТЬ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗОМЕРОВ КАРОТИНОВ

Провитаминная активность структурных и отдельных пространственных изомеров каротинов различна. Наиболее выраженными провитаминными свойствами обладает транс-транс-изомер, который является основной природной формой любого структурного изомера. Среди отдельных структурных изомеров наибольшей провитаминной активностью обладает β-каротин. При изучении активности того или иного изомера активность β-каротина принимается за 100%. Исключением из указанной закономерности является про-γ-каротин, провитаминная активность которого больше активности исходной транс-формы (табл. 2).

Таблица 2

Витаминная активность пространственных и структурных изомеров каротинов (по Цехмейстеру, 1949)

	Обычное наименование	Вероятная стереохимическая конфигурация	Витаминная активность	
			в процентах к активности транс-транс-формы данного изомера	в процентах к активности транс-транс-формы β -каротина
α -каротин	α -каротин	Транс-транс-форма	100	53
	Нео- α -каротин U	3- или 9-моно-цис	25	13
	Нео- α -каротин B	3,6- или 3,7-ди-цис	30	16
β -каротин	β -каротин	Транс-транс-форма	100	100
	Нео- β -каротин U	3-моно-цис	38	38
	Нео- β -каротин B	3,6- или 3,7-ди-цис	53	53
γ -каротин	γ -каротин ¹	Транс-транс-форма	100	27
	γ -каротин ²	То же		42
	Нео- γ -каротин P	3-моно-цис	70	19
	Смесь стереоизомеров	Центральная моно-цис	60	16
	Про- γ -каротин	Поли-цис- (пента-цис)	160	44
Криптоксантин	Криптоксантин	Транс-транс-форма	100	57
	Нео-криптоксантин	3-моно-цис	45	27
	Нео-криптоксантин A	Центральная моно-цис	74	42

¹ Из *Pygacantha*.

² Из про- γ -каротина при йодном катализе.

По данным Цехмейстера и его сотрудников (1949), меньшая активность цис-изомеров по сравнению с транс-транс-формой может быть объяснена тем, что молекула каротиноида в результате транс-цис-изомеризации теряет свою нормальную форму, чем затрудняется действие ферментной системы или систем, участвующих в превращении данного каротиноида в витамин А. Предполагается, что провитаминной активностью обладают только транс-транс-изомеры. Остальные стереоизомеры становятся активными лишь в том случае, если их молекула может подвергнуться перестройке, связанной с ее превращением в полную транс-форму. Такое превра-

шение доказано, например, в отношении нео- β -каротина U и вероятнее всего происходит в желудочно-кишечном тракте. Предположение о способности животных превращать отдельные транс-цис-изомеры интересно сопоставить с представлением о возможности восстановления в организме β -ионового цикла, нарушенного при окислении.

Исследования провитаминной активности α -, β - и γ -каротинов уже с самого начала показали, что эта активность связана с наличием в их молекуле β -иононовых колец. Ликопин, имеющий ту же эмпирическую формулу, что и каротины, но содержащий вместо β -иононовых два псевдоиононовых кольца, никаким провитаминным действием не обладает.

Производное β -каротина криптоксантин (3-окси- β -каротин), встречающийся в желтой кукурузе, пшенице и содержащий одно неизмененное β -иононовое кольцо при наличии во втором гидроксильной группы, обладает меньшей провитаминной активностью, чем β -каротин. Следует отметить, что половинная активность криптоксантина сказывается лишь в его воздействии на рост экспериментальных животных (крыс). По способности образовывать запасы витамина A в печени криптоксантин примерно так же активен, как и β -каротин. Полученный синтетически структурный изомер криптоксантина изокриптоксантин (4-окси- β -каротин) и метиловый эфир этого изомера обладают примерно такой же провитаминной активностью, как и природный криптоксантин, отличающийся от изокриптоксантина только положением гидроксильной группы.

Провитаминная активность отдельных каротинов и их производных определяется не только количеством β -иононовых колец, но и различными изменениями в строении последних, вызванными процессами окисления и восстановления молекулы каротинов, изменением в количестве метильных групп и пр. Также сказывается на активности укорочение или удлинение промежуточной цепи.

Раскрытие в результате окисления β -каротина двух β -иононовых колец приводит к образованию нового продукта — тетракетона β -каротина, полностью лишённого провитаминного действия. При раскрытии в результате окисления лишь одного кольца β -иона образуется дикетон β -каротина, обладающий половинной активностью исходного β -каротина. Соединения с такой же активностью получаются и в результате присоединения в β -иононовом кольце по месту двойной связи кислорода (монооксид) или двух гидроксильных групп (β -гидрооксикаротин). В отличие от этого α -окси-каротин совершенно лишен провитаминной активности. Потеря активности наблюдается также под влиянием процессов восстановления, при которых образуются такие соединения, как, например, изокаротин и β -дигидрокаротин.

Приведенные примеры ясно показывают, что наличие хотя бы одного неизмененного β -иононского кольца является одним из необходимых условий для проявления тем или иным каротиноидом провитаминного действия. Однако ряд данных говорит о том, что организм животных способен использовать в качестве провитамина А и ряд соединений, представляющих собой некоторые продукты окисления, восстановления и галогенирования β -иононского цикла. Эйлер, Каррер и Цубрис (цит. по Б. Г. Савинову) обнаружили, что каротиноиды зеаксантин и лутеин, лишенные провитаминной активности из-за наличия в их молекуле гидроксильных циклов, приобретают провитаминные свойства при замещении гидроксильных групп на бром.

В более поздних работах Каррер с сотрудниками показали, что А-витаминной активностью обладает ряд и таких продуктов окисления α - и β -каротинов, как α -каротин-эпоксид, β -каротин ди-эпоксид и лутеохром.

После синтеза β -каротина был осуществлен синтез ряда его производных, в том числе стереоизомеров и высших гомологов, не встречающихся в природе, но обладающих провитаминными свойствами. К таким производным относятся каротенин (15,15'-дегидро- β -каротин), биологически активный в дозе 10 γ , 6-моно-цис- β -каротин, 16,16'-гомо- β -каротин и др. Биологическая активность малых доз 6-моно-цис- β -каротина (15,15'-моно-цис- β -каротина), судя по его влиянию на рост крыс и цыплят, соответствует половине активности транс-формы β -каротина.

Менее эффективны большие дозы. При их применении разрушается около 95% изомера и только 5% превращается в полный транс-изомер.

Один из высших гомологов β -каротина 16,16'-гомо- β -каротин ($C_{42}H_{58}$) обладает 20% активности транс-формы β -каротина. Примерно такую же активность имеет и цис- β -каротин С с экранированной двойной связью.

Синтезированы и другие производные β -каротина, такие как 3:4', 3':4'-бис-дегидро- β -каротин, обладающий 38% витаминной активности β -каротина и 3:4-моно-дегидро- β -каротин с еще большей витаминной активностью, соответствующей 75% активности β -каротина. В опытах на крысах обнаружено, что такое производное β -каротина, как 3-окси-3:4-дегидро- β -каротин, или иначе диоксилутеин, ранее считавшийся биологически не активным, обладает 10% провитаминной активностью β -каротина [Цехмейстер и Петрачек (Zechmeister и Petracek, 1956)]. Еще более интересными явились опубликованные в 1956 г. наблюдения Краузе (1956) показавшие, что при вскармливании крыс радиоактивным ксантофилом в их печени можно обнаружить небольшие количества радиоактивного витамина А. До этого, как из-

но, ксантофилл рассматривался в качестве производного β -каротина, лишенного каких бы то ни было провитаминных свойств.

Весьма вероятно, что провитаминные свойства, проявляемые продуктами окисления каротинов и другими веществами с нарушенным β -иононовым циклом, являются результатом предварительного восстановления в организме β -иононового цикла и соответствующего превращения продуктов окисления в α - и β -каротин с последующим образованием из них витамина А. Указанная способность животного организма использовать в качестве провитамина А продукты окисления каротинов, ряд синтетических производных каротинов, не встречающихся в природе, а также производных таких каротиноидов, как зеаксантин, родоксантин и др., расширяет наши представления о веществах с потенциальными свойствами витамина А.

АСТАКСАНТИН

К числу каротиноидов, биологическая активность которых окончательно не установлена, относится кислотный каротиноид астаксантин (3,3'-диокси-4:4'-дикето- β -каротин), являющийся основным представителем каротиноидов у низших ракообразных (декапод и эуфазид), составляющих главную массу зоопланктона. По данным Гранго и Массоне (Grangaud и Massonet), масляные растворы астаксантина и его эфиров излечивают ксерофтальмию у крыс и предотвращают развитие А-авитаминоза у таких рыб, как *Gambusia*. Излечение астаксантином ксерофтальмии у крыс не сопровождается увеличением веса животного и накоплением в печени витамина А. В тканях (кишечника, печени, сетчатке) гамбузий, получавших вместе с А-авитаминозным кормом масляный раствор астаксантина, образуется не только витамин А₁, но и А₂ (Гранго и др., 1956), который выявляется после обнаружения витамина А₁ и рассматривается как продукт его дегидрирования. В качестве промежуточного продукта превращения астаксантина из слизистой кишечника гамбузий выделен каротиноид, идентифицированный как β -каротин. У низших ракообразных (креветок) астаксантин следует, по-видимому, рассматривать как провитамин А.

ГЛАВА 2

ВИТАМИН А И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

В отличие от каротиноидов, широко распространенных в тканях растений, витамин А до настоящего времени обнаружен только в тканях животных организмов. Среди животных витамин А найден в тканях млекопитающих, птиц, некоторых амфибий, рыб, а из числа беспозвоночных животных — у некоторых ракообразных, моллюсков, отдельных видов нематод и др. [Фишер и Кон (Fischer и Кон, 1959)]. Ткани этих же животных обладают способностью к биосинтезу витамина А из каротинов, криптоксантина и некоторых других каротиноидов.

Известны природные соединения, относящиеся к группе витамина А: витамин А₁ (ретинол) и его эфиры, нео-витамин А₁, витамин А₂, витамин А-альдегид и ангидровитамин А₁. Кроме того, синтетически получен ряд соединений, не обнаруженных в природе, но обладающих в той или иной мере биологическим действием витамина А (витамин А-кислота, некоторые эфиры и другие производные).

Наиболее богатыми естественными источниками витамина А являются жиры печени морских рыб и млекопитающих, а также молочные продукты и яйца птиц.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНА А

Эмпирическая формула витамина $C_{20}H_{30}O$. Молекулярный вес 286, точка кипения 120—126° при $5 \cdot 10^{-3}$ мм ртутного столба, точка плавления 63—64°. Абсорбционный максимум в изопропанолe 325 мμ, коэффициент экстинкции $E_{1\%}^{1\text{ см}}$ — 1835 (по другим сведениям — 1750). Кристаллы витамин А-спирта изображены на рис. 2.

Витамин А₁ оптически неактивен, растворим в большинстве органических растворителей и нерастворим в воде; он неустоек в присутствии кислорода воздуха и его обычно стабилизируют добавлением небольших количеств антиоксидантов в виде гидрохинона или α-токоферола. Витамин А₁ в виде спирта образует простые и сложные эфиры, большинство

из которых более стабильны, чем сам витамин А (табл. 3). Ацетат витамина А₁ принят в настоящее время в качестве стандарта для измерения активности всех форм витамина А. Одна международная единица (МЕ) витамина А по активности приравнивается к 0,344 γ ацетата, или 0,3 γ витамин-А-спирта.

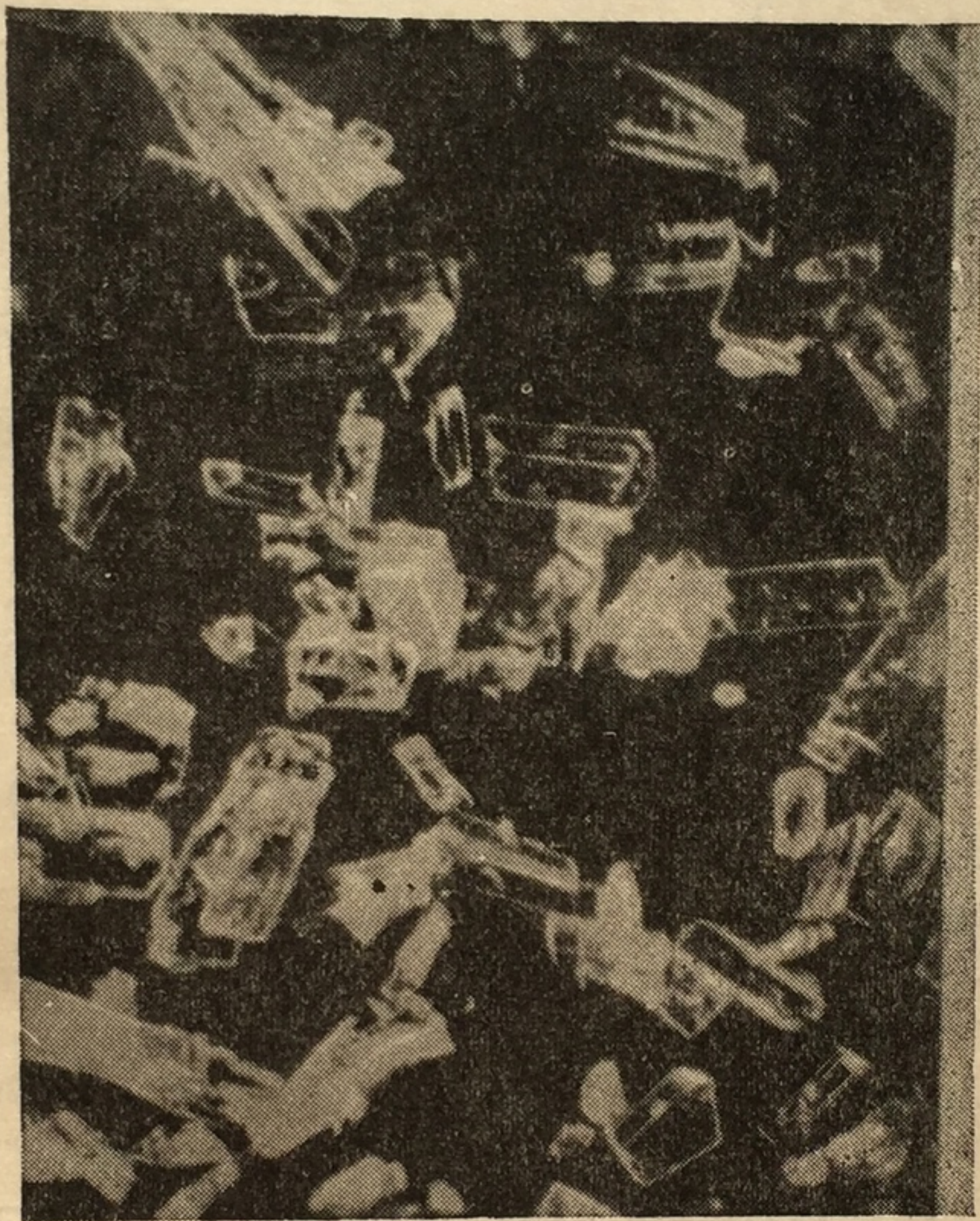


Рис. 2. Кристаллы витамин-А-спирта.

Для количественного определения витамина А пользуются биологическими, химическими (колориметрическими) и спектрофотометрическими методами.

Колориметрический метод определения основан на способности витамина А реагировать с треххлористой сурьмой (SbCl_3), давая при этом нестойкое синее окрашивание (реакция Карр-Прейса). Интенсивность окраски в определенных пределах пропорциональна содержанию в объекте исследования витамина А. Абсорбционный максимум продукта реакции с SbCl_3 620 мμ, коэффициент экстинкции 5000. В 1 г синтетического витамина А содержится 3 300 000 МЕ витамина А.

Химические свойства и структурная формула витамина А были установлены в 1931 г. и тогда же было показано, что он представляет собой ненасыщенный спирт с эмпирической формулой $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ с пятью двойными связями в молекуле и одним β-иононовым кольцом.

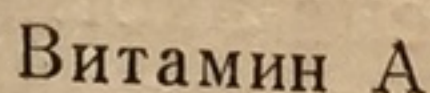
Таблица 3

существовать в
ны пока лишь ш
мин А. 3-цис-вит
или неовитами
мин А. В приро
существует толь
ры получены син
этих изомерах пр
По номенклат
симости от поряд
цели стереоизомер
например 6-моно
изомеры. Все ук
В тканях живот
неовитамин А₂.
Витаминная а
отношению к тр
около 75%, а дл
(табл. 4).

Витаминная а

Транс-транс-ф
2-моно-цис (н
6-моно-цис
2,6-ди-цис
2,4-ди-цис

Подобно то-
дов, каждый из
нии, обработке
вии йода образу
ющих в соотно
ции, растворите
изомеров дости
каждый из них



СИНТЕТИ

Синтетический
Куном и Мо
биологически
В. М. Бере
1959.

существовать в виде 16 стереоизомеров, из которых известны пока лишь шесть. Они носят названия: транс-транс-витамин А, 3-цис-витамин А, 4-цис-витамин А, 5-цис-витамин А, или неовитамин А_a, 4, 5-ди-цис-витамин А и 3,5-ди-цис-витамин А. В природных условиях, помимо транс-транс-формы, существует только неовитамин А_a. Остальные стереоизомеры получены синтетическим путем. Подробные сведения об этих изомерах приведены в монографии В. М. Березовского¹.

По номенклатуре Робсона и др. (Robeson и др.), в зависимости от порядкового номера углеродных атомов боковой цепи стереоизомеры носят соответственно и другие названия, например 6-моно-цис-, 2-моно-цис-, 2,6-ди-цис- и 2,4 ди-цис-изомеры. Все указанные изомеры получены синтетически. В тканях животных, помимо витамина А₁, обнаружен лишь неовитамин А_a.

Витаминная активность стереоизомеров неодинакова и по отношению к транс-форме составляет для неовитамина А около 75%, а для остальных стереоизомеров — около 23% (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Витаминная активность стереоизомеров ацетата витамина А
[по Эмс и др. (Ames и др., 1955)]

Изомеры	Витаминная активность	
	в МЕ/г	в процентах к активности транс-формы
Транс-транс-форма витамина А	2 907 000	100
2-моно-цис (нео-витамин А) . .	2 197 000	75,3
6-моно-цис	634 000	21,8
2,6-ди-цис	688 000	23,7
2,4-ди-цис	679 000	23,4

Подобно тому как это отмечено в отношении каротиноидов, каждый из стереоизомеров витамина А при подопревания, обработке кислотами, воздействии света и в присутствии йода образует в свою очередь смесь изомеров, варьирующих в соотношениях в зависимости от метода изомеризации, растворителей и других условий. Разделение отдельных изомеров достигается хроматографической адсорбцией, и каждый из них имеет свойственный ему спектр поглощения.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ВИТАМИНА А

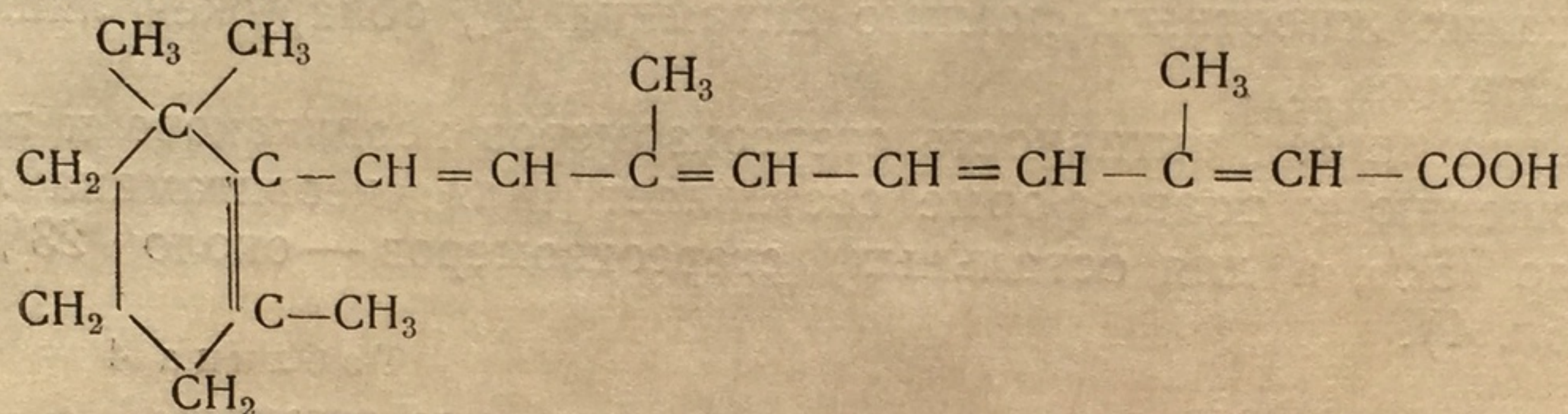
Синтетический препарат витамина А, полученный впервые Куном и Морисом (Kuhn R., Moris C.) в 1937 г., оказался биологически малоактивным. Синтез высокоактивного пре-

¹ В. М. Березовский. Химия витаминов. Пищепромиздат. М., 1959.

парата витамина А был осуществлен лишь в 1947 г. двумя группами химиков, работавших независимо друг от друга в Голландии и в Швейцарии. Полученные препараты оказались по своим физико-химическим свойствам и биологической активности идентичными природному витамину [Б. Г. Савинов и Г. С. Третьякова, 1951; Гудвин (Goodwin, 1951)].

Витамин А-кислота (ретиноевая кислота)

Витамин А-кислота (ретиноевая кислота) — желтое кристаллическое вещество с температурой плавления $181,5^\circ$, содержащее 20 атомов углерода. Получена в процессе синтеза витамина А.



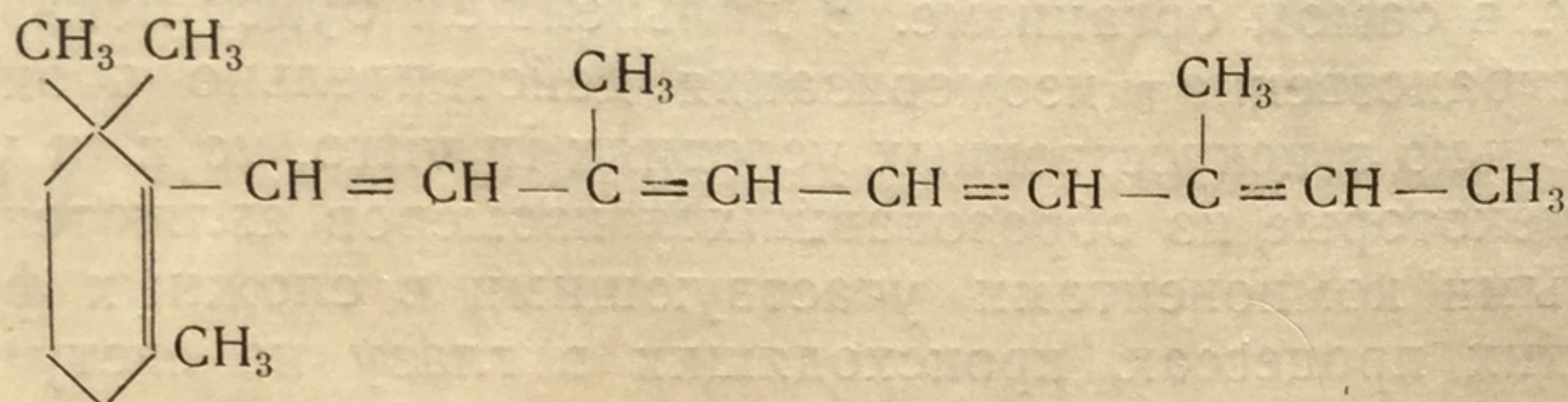
Биологическая активность витамин А-кислоты во многом зависит от способа применения. При введении препарата per os его активность соответствует $1/10$ активности витамина А. При подкожном введении натриевой соли кислоты ее активность повышается и достигает половины активности витамина А [Аренс и Дорп (Arens и Dorp, 1946)]. Некоторые авторы считают, что активность витамин А-кислоты соответствует $2/3$ активности витамина А (Милас, 1954). Витамин А-кислота способна восстанавливать рост А-авитаминозных животных (крыс), но она не обеспечивает образования запасов витамина А в печени и не влияет на функцию сетчатки. Витамин А-кислота оказывает биологическое действие, по видимому, без предварительного превращения в витамин А. В тканях она обычно не обнаруживалась. В 1960 г. А. А. Дмитриевский, разработав специальный метод определения, обнаружил витамин А-кислоту в тонкой кишке у крыс, вскармливаемых витамин А-альдегидом. Образование этой кислоты связано с необратимым окислением витамин А-альдегида при участии альдегидоксидазы.

Синтетические эфиры витамина А

Биологическая (провитаминная) активность простых и сложных эфиров витамина А указана в табл. 3. Наименее активен фениловый эфир. А-витаминная активность 1γ антрахинонкарбоксилата витамина А, сложного эфира витамина А и антрахинонкарбоновой кислоты, полученного С. А. Бурнашевой (1954), соответствует 1,09γ β-каротина.

Аксерофтен

Каррер и Бенц (Karrer, Benz) синтезировали в 1948 г. углеводород, соответствующий витамину А, названный аксерофтенем и имеющий у последнего углеродного атома боковой цепи вместо гидроксильной метильную группу:



По наблюдениям Каррер и Бенц, аксерофтен биологически активен и изменение в составе конечной группировки у последнего углеродного атома не оказывает влияния на активность соединения. Следует указать, однако, что синтезированный Каррером, Пателем и Бенцем этилксерофтен лишен А-витаминной активности, а ряд других авторов отрицает также и биологическую активность самого аксерофтена (см. Милас, 1954).

ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ВИТАМИНА А

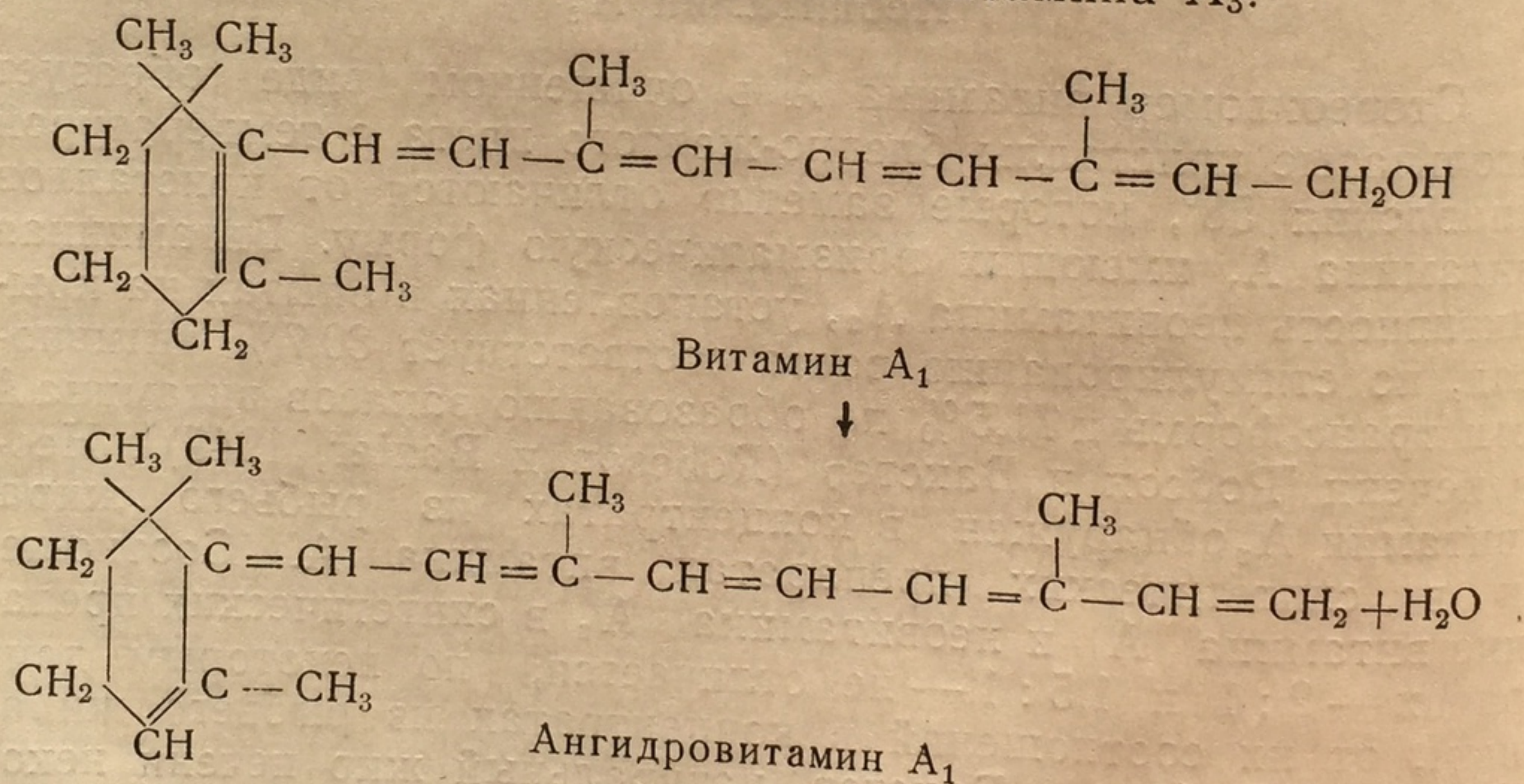
Неовитамин А_а

Стереоизомер витамина А в очищенном виде образует игольчатые кристаллы бледно-желтого цвета с температурой плавления 58°, которые заметно отличаются от кристаллов витамина А, имеющих призматическую форму. Витаминная активность неовитамина А_а, установленная в опытах на крысах, по стимулированию роста соответствует 80,7% активности транс-формы и 71,5% по образованию запасов витамина А в печени [Робсон и Бакстер (Robeson и Baxter, 1947)]. Неовитамин А_а обнаружен в концентратах из рыбьего жира и в синтетических препаратах витамина А. Соотношение витамина А и неовитамина А_а в синтетических препаратах — 2:1 и 1,5:1 — не отличается, по некоторым данным, от их соотношений в концентратах из рыбьего жира. Согласно Робсон и Бакстер, натуральный жир печени некоторых рыб содержит до 30—39% неовитамина А_а. Однако Хьюббард и Уолд (Hubbard и Wald, 1952—1953) справедливо заметили, что термин «натуральный» носит в значительной мере условный характер, так как в процессе своего изготовления рыбий жир подвергается ряду воздействий, которые благоприятствуют изомеризации, и потому обнаруженный процент соотношений стереоизомеров в рыбьем жире нельзя рассматривать как показатель, действительно отражающий эти соотношения в природном жире *in vivo*.

По данным Харрис, Эмс и Бринкман (Harris, Ames и Brinkman), у крыс, получающих только витамин А или только неовитамин А_а, в печени содержится смесь обоих стереоизомеров, включающая около 12% неовитамина А. Наличие последнего в печени в тех случаях, когда в пище крыс имеется только витамин А, указывает на изомеризацию витамина А в самом организме. В дальнейшем будет показано, что пространственная изомеризация действительно происходит не только в искусственных условиях *in vitro*, но и *in vivo*, причем некоторые из образовавшихся изомеров являются необходимыми компонентами, участвующими в сложных фотохимических процессах, происходящих в глазу на свету и в условиях ночного зрения.

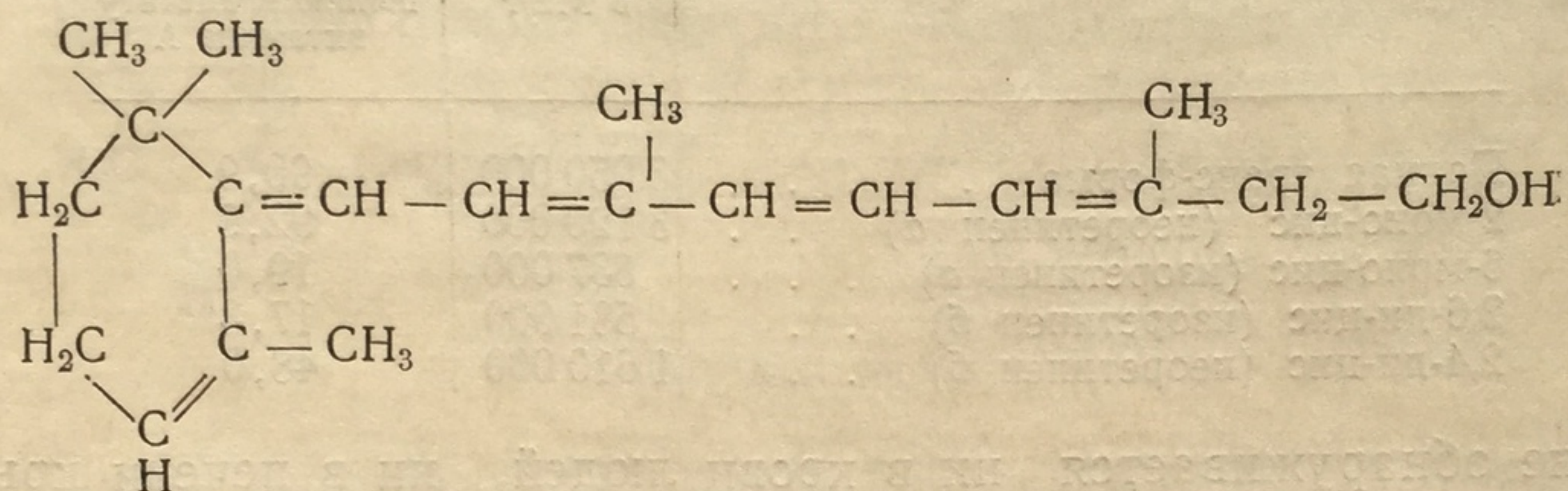
Ангидровитамин А

Образуется при синтезе витамина А, помимо этого, найден в небольших количествах в рыбьем жире и других природных источниках витамина А. Ангидровитамин А — ненасыщенный углеводород, полученный из витамина А путем отнятия от его молекулы частицы воды. Имеет шесть двойных связей вместо обычных пяти, причем эти связи смещены по сравнению с их положением в молекуле витамина А. Ангидровитамин А носит еще название витамина А₃:



Активность ангидровитамина А крайне мала и составляет около 0,4% активности витамин А-спирта. При дальнейшем изучении витаминных свойств ангидровитамина А возник вопрос: активен ли он сам по себе или эта активность приобретается путем превращения его в витамин А или в какое-либо новое соединение, отличающееся А-витаминной активностью. Опыты, проведенные Шанцем (Shantz, 1950), показали, что при кормлении крыс в течение 3 недель кри

сталлическим ангидровитамином А в их печени к концу этого срока обнаруживалось совершенно новое соединение. При скормливания А-авитаминозным крысам это соединение оказалось в 20 раз активнее исходного ангидровитамина А. Полученное соединение оказалось структурным изомером витамина А следующего строения:



Учитывая предполагаемый путь образования этого соединения, для него было предложено название регидровитамин А. Витаминная активность регидровитамина А составляет $1/15$ активности витамина А и, как указывалось, она в 20 раз превосходит активность ангидровитамина. Образование регидровитамина А еще раз подтверждает способность организма частично восстанавливать утраченные тем или иным соединением (в данном случае ангидровитамином А) А-витаминные свойства.

Витамин А-альдегид (ретинен, ретинал)

Из природных производных витамина А наибольшее физиологическое значение имеет витамин А-альдегид, выделенный впервые из сетчатки Уолдом в 1935 г. и названный им ретиненом. Изучение структуры ретинена и выделение его в кристаллическом виде проведено Боллом, Гудвином и Мортонном (Ball, Goodwin и Morton, 1948). Ими же разработан простой метод получения ретинена путем окисления витамина А на колонке, заполненной двуокисью марганца. Такой метод носит название хроматографического окисления.

Известны 5 стереоизомеров ретинена, включая и полную транс-форму. В состав стереоизомеров входят моно- и ди-цис-формы, названные Хьюббардом и Уолдом (1952—1953) неоретиненами *a* и *b* и изоретиненом *a*, а также ди-цис-изомер, или иначе изоретинен *b*, который, по-видимому, играет важную роль в процессах фоторецепции. В табл. 5 приведены названия изомеров по номенклатуре Робсона и др., а также по Хьюббарду и Уолду (в скобках) и указана их биологическая активность по ацетату витамина А (Эмс и др., 1955а).

Альдегид витамина А при приеме внутрь у человека, крыс и цыплят быстро превращается в кишечной стенке в витамин А [Гловер и др. (Glover и др., 1948), Эмс и др., 1950)]

Таблица 5
Биологическая активность изомеров альдегида витамина А
(ретинола) (по Эмс и др., 1955а)

Изомеры витамина А-альдегида	Биологическая активность в МЕ/г	Относительная молярная биологическая активность в процентах по отношению к ацетату витамина А
Полная транс-форма	3 050 000	90,9
2-моно-цис (неоретинен а)	3 120 000	92,9
6-моно-цис (изоретинен а)	637 000	19,0
2,6-ди-цис (изоретинен б)	581 000	17,3
2,4-ди-цис (неоретинен б)	1 610 000	48,0

и не обнаруживается ни в крови людей, ни в печени крыс [Гунелль и др. (Gounelle и др., 1952)]. Около 30% альдегида разрушается в кишечнике. При введении его в организм в больших дозах у крыс и цыплят могут развиваться явления А-гипервитаминоза (Эмс и др., 1954).

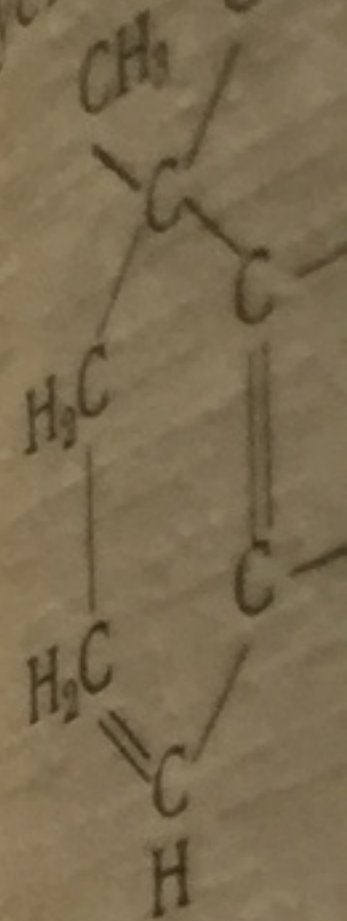
По данным Эмса и др. (1955а), α -иононовый аналог альдегида витамина А, не обладая биологической активностью, тем не менее подвергается в организме крысы тем же превращениям, что и сам альдегид витамина А. Около 39% введенного аналога было обнаружено в печени крыс в виде соответствующего спирта.

Особый интерес представляют исследования Гловера, Гудвина и Мортон (1948), в которых было показано, что у крыс превращение ретинена в витамин А происходит не только в кишечной стенке, но и при введении его под кожу и внутрибрюшинно. При подкожной инъекции восстановление ретинена с образованием витамина А происходит в подкожной клетчатке, в которой через 3 и 7 недель после введения ретинена можно обнаружить еще значительные количества витамина А. Место превращения ретинена при его внутрибрюшинном введении неизвестно. Можно предположить, что ферменты, участвующие в превращении ретинена, имеются не только в кишечнике и подкожной клетчатке, но и в других тканях организма. Ретинен отличается большой химической активностью, и, вероятно, участие витамина А в обменных процессах связано с предварительным превращением этого витамина в его альдегидную форму. Предполагается также, что ретинен является необходимым звеном при образовании витамина А из каротина (см. стр. 125).

Витамин А₂ (дегидроретинол)

В 1937 г. Э. Ледерер и В. А. Розанова выделили из печени пресноводных рыб соединение, чрезвычайно сходное с витамином А, но отличавшееся от него некоторыми особенно-

стями, в том же
мического строе
А₂ установлена
CH₃ CH₃

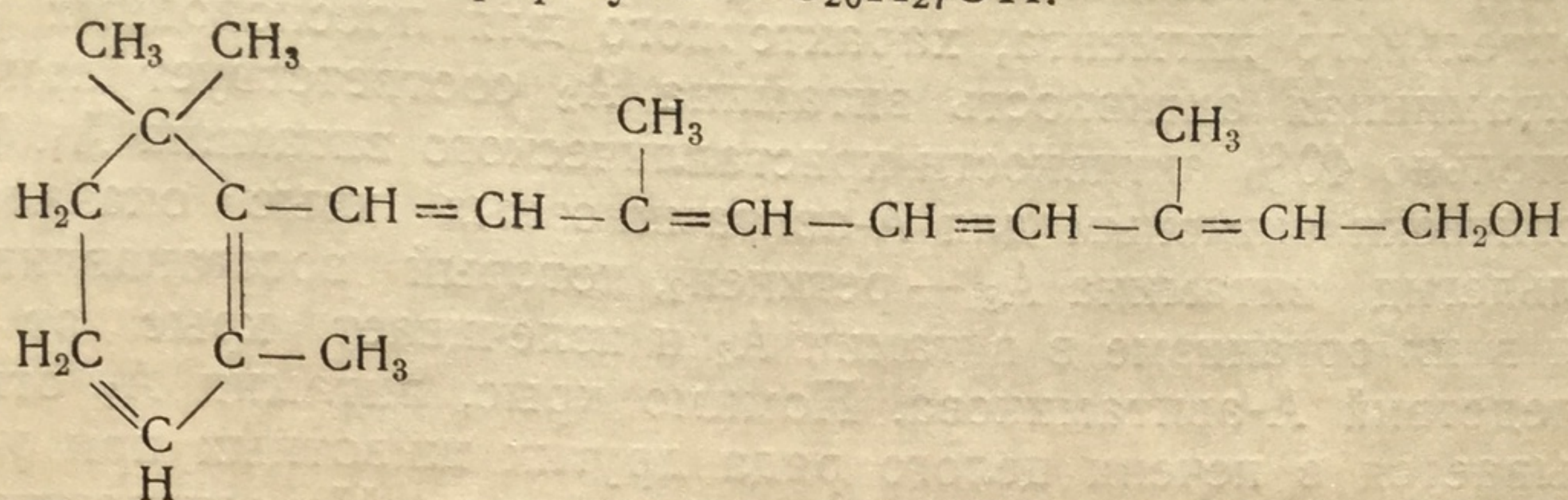


Максимум экс
при 351 мμ со
ции с SbCl₃ ма
693 мμ, в то
623 мμ.

По Мортон
ваться как про
витамином А₁.

При изучен
дов рыб он об
и морских рыб
по сравнению
Рыбы, соверш
по содержанию
морскими и п
ствие обоих э
нов. В зрите
содержится ви
вращения гол
меняется вита
ков, так и у
исследованиях
и др. (Collins
витаминов А₂ за
копитающих,
частью зрите
Витамин А₂
рыб, но и мл
заменить собо
1950), у А-ав
офтальмию и
дений витами
шаясь при эт
нокислый эф

стями, в том числе и спектром поглощения. При изучении химического строения этого соединения, названного витамином A_2 , установлена его формула — $C_{20}H_{27}OH$.



Витамин A_2

Максимум экстинкции для ацетата витамина A_2 в этаноле при 351 $m\mu$ составляет 1460, а при 287 $m\mu$ — 820. При реакции с $SbCl_3$ максимум поглощения находится в пределах 693 $m\mu$, в то время, как для витамина A_1 он соответствует 623 $m\mu$.

По Мортону и Гудвину, витамин A_2 может рассматриваться как производное витамина A_1 и является 3-дегидровитаминном A_1 .

При изучении содержания витамина A_2 у различных видов рыб он обнаружен в печени не только пресноводных, но и морских рыб, однако в значительно меньших количествах по сравнению с содержанием у этих же рыб витамина A_1 . Рыбы, совершающие миграцию из морей в реки, занимают по содержанию витамина A_2 промежуточное место между морскими и пресноводными рыбами. Одновременное присутствие обоих этих витаминов обнаружено у некоторых тритонов. В зрительном пурпуре головастика *Rana catesbiana* содержится витамин A_2 , который после метаморфоза и превращения головастика во взрослых лягушек исчезает и заменяется витамином A_1 . В отличие от этого как у головастика, так и у лягушек видов *Rana temporaria* и *esculenta* при исследовании был обнаружен только витамин A_1 [Коллинс и др. (Collins и др., 1953)]. В организме пресноводных рыб витамин A_2 занимает такое же место, как витамин A_1 у млекопитающих, и принимает участие в акте зрения, являясь частью зрительного пурпура порфиросина.

Витамин A_2 биологически активен не только в отношении рыб, но и млекопитающих и может в значительной степени заменить собой витамин A_1 . По данным Шанца и др. (1946 и 1950), у А-авитаминозных крыс витамин A_2 излечивает ксерофтальмию и восстанавливает их рост. При длительном введении витамина A_2 он накапливается в печени, не превращаясь при этом в витамин A_1 , и появляется в крови. Уксуснокислый эфир витамина A_2 откладывается в печени в

большем количестве, чем его спиртовая форма. Особенный интерес представляет накопление витамина A_2 в сетчатке крыс, сопровождающееся образованием порфиropcина — зрительного пигмента, характерного для пресноводных рыб. Витаминная активность витамина A_2 соответствует приблизительно 40% активности кристаллического витамина A_1 . Биологически активным для А-авитаминозных крыс оказался и альдегид витамина A_2 — ретинен₂, который восстанавливается в их организме в витамин A_2 и излечивает крыс от последствий А-авитаминоза. Помимо крыс, витамин A_2 откладывается в печени целого ряда других животных при условии содержания этого витамина в их пище. На основании исследования Милларда и Мак Канна (Millard и MacCann, 1949) можно предположить, что витаминная активность A_2 проявляется и у людей. По некоторым данным, у крыс, получающих вместо витамина A_1 витамин A_2 , отмечается большая гибель приплода. Указывается также на большую токсичность для крыс витамина A_2 по сравнению с эквивалентными дозами витамина A_1 . С точки зрения возможной взаимозаменяемости этих витаминов заслуживают внимания исследования, проведенные на пресноводных рыбах, показывающие, что они успешно утилизируют витамин A_1 , откладывающийся в их тканях без предварительного превращения в витамин A_2 .

Подобно витамину A_1 , витамин A_2 и его альдегид подвергаются пространственной изомеризации.

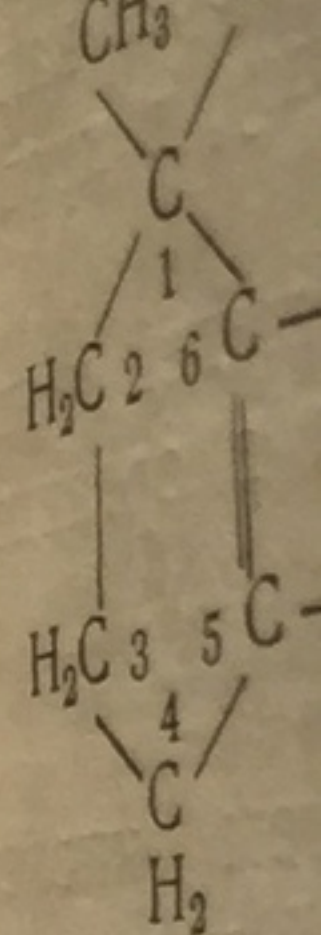
Китол

Из печени кита выделено соединение, названное «китол», который, по-видимому, является димером витамина A_1 . Предполагаемая формула китола $C_{40}H_{58}(OH)_2$. Китол сам по себе не обладает биологической активностью и приобретает ее при тепловой обработке (около 200°). Одновременно с появлением биологической активности спектр поглощения китола становится сходным со спектром поглощения витамина А.

ПРОДУКТЫ ОКИСЛЕНИЯ ВИТАМИНА А

В последнее время начинают привлекать внимание соединения, возникающие при окислении витамина А. Некоторые из них обнаружены в крови и тканях человека и животных и, возможно, являются продуктами превращения витамина А в организме. К этим соединениям относятся: витамин А-эпоксид, хромоген-570, хромоген-420 и хромоген-560. Большая заслуга в изучении подобных соединений принадлежит Г. В. Троицкому.

Витамин А-
ления витамин
реакции с $SbCl_3$
лах 570 мμ
620 мμ. Эмпи
строение следу
CH₃ CH₃



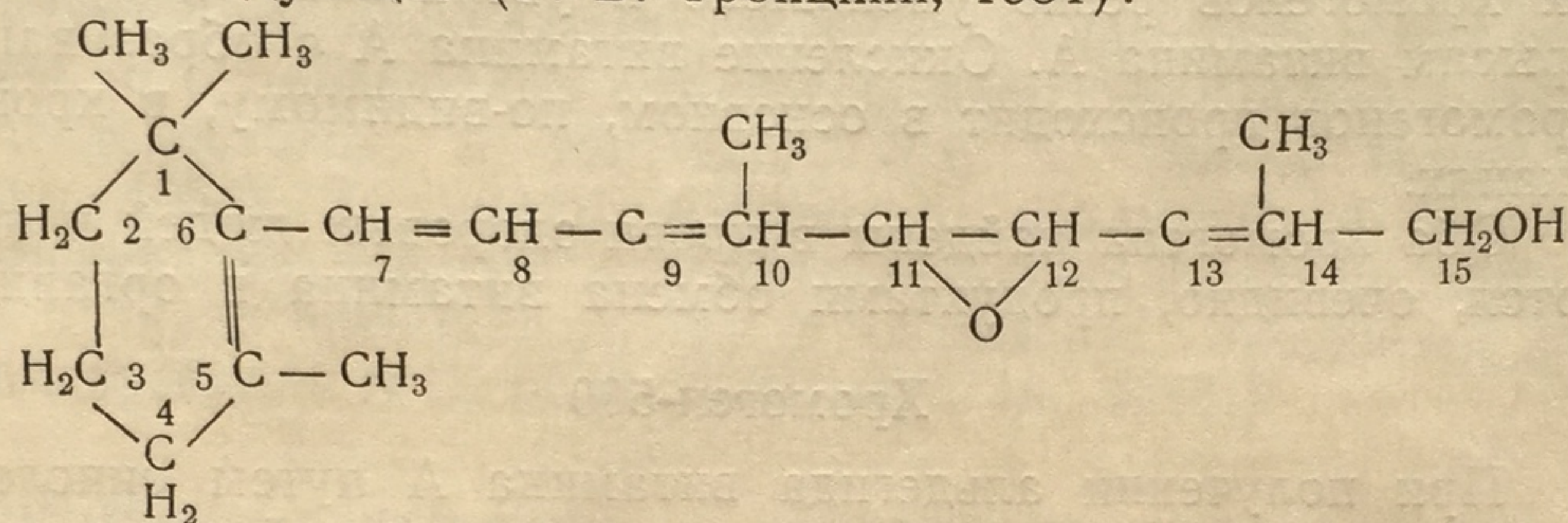
По Карреру,
ответствует 1/2
сид был обна
ность его обн
ким незначи
бильностью э
быстро восста
дальнейшему
570

Хромоген-
А и, по Карре
личие от Кар
в спектрах п
 $SbCl_3$, рассма
два отдельн
ген-570 являе
ления витам
вом боковой
слорода.

Хромоген
соединений с
динения был
разрушении
же в крови
присутствие
нием витам
нагрузкой

Витамин А-эпоксид

Витамин А-эпоксид является ближайшим продуктом окисления витамина А с максимумом поглощения 275 мμ. При реакции с SbCl_3 максимум поглощения находится в пределах 570 мμ и быстро переходит в полосу поглощения 620 мμ. Эмпирическая формула — $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$; предполагаемое строение следующее (Г. В. Троицкий, 1951):



По Карреру, витаминная активность витамин А-эпоксида соответствует $1/20$ — $1/25$ активности витамина А. Витамин А-эпоксид был обнаружен только в модельных опытах. Невозможность его обнаружения в тканях объясняется Г. В. Троицким незначительной концентрацией, а также большой лабильностью этого соединения, благодаря которой эпоксид быстро восстанавливается в витамин А либо подвергается дальнейшему окислению с образованием хромогенов 420 и 570

Хромоген-570

Хромоген-570 также возникает при окислении витамина А и, по Карреру, не отличается от эпоксида витамина А. В отличие от Каррера Г. В. Троицкий, основываясь на различии в спектрах поглощения этих соединений при реакции их с SbCl_3 , рассматривает витамин А-эпоксид и хромоген-570 как два отдельных соединения. По его представлениям, хромоген-570 является, по-видимому, продуктом дальнейшего окисления витамина А, образование которого связано с разрывом боковой цепи витамина А по месту присоединения кислорода.

Хромоген-420

Хромоген-420 представляет собой соединение или группу соединений со спектром поглощения 420 мμ. Подобные соединения были найдены Г. В. Троицким при окислительном разрушении долгохранившихся препаратов витамина, а также в крови и тканях человека и животных, где обнаружено присутствие и хромогена-570. Связь хромогена-420 с окислением витамина А подтверждена Г. В. Троицким в опытах с нагрузкой людей большими дозами витамина А. Автором бы-

ло показано, что одновременно с увеличением в крови витамина А увеличивается и содержание в ней продукта его окисления — хромогена-420. В некоторых случаях содержание этого соединения продолжало оставаться увеличенным и через 24 часа после нагрузки, в то время как количество витамина А уже возвратилось к своему исходному уровню. В тканях А-авитаминозных животных (крыс) количество обоих хромогенов резко уменьшено и увеличивается при даче крысам витамина А. Окисление витамина А с образованием хромогенов происходит в основном, по-видимому, в крови и тканях.

Оба хромогена найдены в крови здоровых людей и являются, очевидно, продуктами обмена витамина в организме.

Хромоген-560

При получении альдегида витамина А путем окисления витамина А перманганатом и при последующей хроматографической адсорбции продуктов окисления Мортон и Гудвин обнаружили, помимо самого альдегида витамина А, большое количество соединений с полосой поглощения при 345 мμ в хлороформе и при 560 мμ в $SbCl_3$. Менье и Феррандо (Meunier и Ferrando, 1949) считают, что выделенное соединение с полосой поглощения 560 мμ представляет собой эпоксид альдегида витамина А. Учитывая, что максимум чувствительности колбочек сетчатки в ее центральной части соответствует 562 мμ, эти авторы предложили, что хромоген-560 каким-то образом связан с фотохимическими процессами, происходящими в колбочках сетчатки. Витаминная активность хромогена-560 соответствует $1/20—1/25$ активности витамина А.

А-ВИТАМИННЫЙ ФАКТОР ЛЯРДА

В 1950 г. Кауниц и др. (Kaunitz и др.) обнаружили, что у молодых крыс, получающих диету, лишенную витамина А и содержащую прогорклый лярд, развивается заболевание, которое проявляется кровотечением из ноздрей, покраснением глаз, изменениями шерсти и заканчивается смертью. Введение в пищу таким крысам витамина А или каротина, а также дистиллята, полученного из свежего лярда, предохраняло животных от развития заболевания. Исследования, проведенные с целью выяснения природы фактора, заключенного в дистилляте из свежего лярда и предохраняющего крыс от развития А-авитаминоза, не могли обнаружить наличия в нем витамина А и каротина. Следует напомнить, что еще до работ Кауница с сотрудниками имелись сообщения об обнаружении в некоторых продуктах и жирах неизвестных веществ, обладавших А-витаминными свойствами и не являвшимися непосредственно витамином А. К этой группе ве-

ществ и был отнесен вначале фактор, найденный в лярде, получивший название «А-витаминный фактор лярда». В дальнейшем, однако, Кауниц с сотрудниками, используя для исследования активной фракции лярда метод хроматографической очистки, получили из дистиллята соединение, которое давало характерную для витамина А спектрографическую кривую и четкую реакцию со SbCl_3 . Эти исследования позволили прийти к выводу, что А-витаминная активность лярда и продуктов его дистилляции объясняется наличием в них витамина А. В дальнейшем к таким же выводам пришли и другие исследователи, в том числе Лоу и Мортон (Lowe и Morton, 1953). Трудность выделения витамина А и его идентификации связаны с крайне незначительным содержанием в лярде витамина А. В 1 г дистиллята содержится до 25 МЕ витамина А [Херб и др. (Herb и др., 1953)].

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНА А

Сопоставление химического строения и биологических свойств витамина А, его производных и родственных ему соединений показывает, что для того, чтобы обладать А-витаминной активностью, соединения должны иметь: 1) β -иононовое кольцо; 2) боковую цепь, состоящую по меньшей мере из 11 углеродных атомов с 4 сопряженными двойными связями и одной связью в кольце между первым и вторым атомом углерода; 3) 2 метильные группы в боковой цепи, связанные с 3 и 7 атомами углерода; 4) все двойные связи в боковой цепи должны быть в трансфигурации; 5) конечная группа цепи может быть карбоксильной или карбонильной.

Влияние различных химических изменений в молекуле витамина А на его витаминную активность представлено в табл. 6.

Таблица 6
Витаминная активность производных витамина А (по Муру, 1957)

Химическое воздействие	Образовавшееся соединение	Примерная активность по отношению к транс-транс-форме витамина А, принятой за 100%
Эстерификация	Естественные или искусственные эфиры	100
	Альдегид	100
Окисление	Цис-изомеры	23—75
Цис-изомеризация	Фениловый и метиловый эфиры	10—100
Образование простых эфиров		

Продолжение

Химическое воздействие	Образовавшееся соединение	Примерная активность по отношению к транс-форме витамина А, принятой за 100 %
Дегидрирование	Витамин А ₂	30
Потеря кислорода	Аксерофтен	10
Образование кетона	С ₂₁ -кетон	10
Деметилирование	Норвитамин А	3
Добавление СН ₂	Гомовитамин А	1,5
Дегидратация	Ангидровитамин А	0,4
Конденсация	Китол	0
Окисление	Эпоксид	0,5
Гидрирование	Дегидровитамин А и др.	0

АНТИМЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА А И КАРОТИНОВ

По данным Менье, гидроксирование одной из двойных связей боковой цепи путем воздействия на витамин А оксиданта приводит к образованию высокотоксичного соединения, действующего как антивитамин А. Однако до сих пор эти наблюдения Менье не получили дальнейшего подтверждения (см. Милас, 1954)

Каррер и Эйгстер (Karrer и Eugster, 1955), изучая биологические свойства синтетического препарата dl-α-каротина, обнаружили, что его действие слабее естественного d-α-каротина и что он является его антиметаболитом. Ими же было высказано предположение, что ферментная система, которая превращает dl-α-каротин в витамин А, специфична для d-формы и частично блокируется l-формой.

Содерж
и тканях з
шении спо
ротины, со
(Clausen и
и Дьюил
Основни
Особенно
чени некот
ных (киты
стигает не
единиц. Та
1000 МЕ в
Значите
вых депо.
ловека и
других ка
содержит
брюшной
чем жир б
были найд
Особенно
у собак.
У неко
реннем и
(Н. С. На
Помим
в адаптир
нике, семе
надпочечн
3 Витамин А

ГЛАВА 3

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА А И КАРОТИНА В ОРГАНИЗМЕ

СОДЕРЖАНИЕ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

Содержание витамина А и каротина в отдельных органах и тканях зависит от видовых особенностей животных в отношении способности их организмов усваивать отдельные каротины, содержащиеся в пище [Клаузен и Мак Корд (Clausen и McCoord, 1942), Вильямс (Williams, 1943), Гангули и Дьюил (Ganguly и Deuel, 1951)].

Основным депо витамина А в организме является печень. Особенно большие количества витамина А содержатся в печени некоторых рыб (треска, палтус и др.) и морских животных (киты, дельфины, тюлени), где количество его в 1 г достигает нескольких сотен и даже тысяч международных единиц. Так, например, в печени китов обнаружено до 1000 МЕ витамина А в 1 г (Л. Л. Лагунов и др., 1951).

Значительные количества витамина А содержатся в жировых депо. По данным Пирс (Peirce, 1954), в 1 г жира у человека имеется 2,2 γ витамина А, 61, γ β -каротина и 13 γ других каротиноидов. Жир из разных участков организма содержит неодинаковое количество этого витамина. Жир из брюшной полости и грудной клетки богаче каротиноидами, чем жир бедер и рук. Значительные количества каротиноидов были найдены в жире, выделенном из атероматозной аорты. Особенно много витамина А содержится в жировых депо у собак.

У некоторых животных (свиней, коров, овец, коз) во внутреннем и костном жире витамина А больше, чем в подкожном (Н. С. Наконечный, 1957).

Помимо печени и жировых депо, витамин А обнаружен в адаптированной к свету сетчатке, в легких, почках, кишечнике, семенниках, яичниках, лактирующей молочной железе, надпочечниках и в мышцах (см. табл. 7).

Таблица 7

Содержание витамина А в тканях крыс
(по Вильямсу, 1943)

Орган	Содержание витамина А в МЕ в 1 г сырой ткани
Печень	7,6
Селезенка	—
Сердце	0,2
Почки	2,7
Мышцы	0,7
Легкие	3,3
Мозг	0
Надпочечники	49,0

Содержание витамина А в мышцах невелико и неодинаково для отдельных мышечных групп. В мышце сердца витамина А больше, чем в скелетной мускулатуре (Н. С. Наконечный). При ограниченном поступлении витамина А с пищей содержание его в почках превышает содержание в печени [Иден и Мур (Eden и Moore, 1951)]. Витамин А и каротиноиды не обнаружены в поте человека, спинномозговой жидкости, а также в сперматозоидах. Наличие витамина А и каротиноидов в желчи не является твердо доказанным.

Локализация витамина А в клетках

Распределение витамина А внутри клеток изучено гистохимически и методом люминисцентной микроскопии. Берн (Bourne, 1953), а также Жойе-Лаверан (Joyet-Lavergange, 1937), применив реакцию Карр-Прайса, обнаружили гистохимически витамин А в митохондриях клеток различных органов и тканей. Гернер (Goerner, 1938) считает, что до 30% веса митондрий составляют липоиды, содержащие витамин А. Присутствие витамина А в митохондриях было в дальнейшем подтверждено методом дифференциального ультрацентрифугирования (Коллинс, 1952). Некоторые авторы считают, что основное количество витамина А в печени крыс содержится не в митохондриях, а в микросомах [Кринский и Гангули (Krinsky и Ganguly, 1953)]. Витамин А в незначительных количествах обнаружен также в митохондриях печени человека (Краузе и Сандерс, 1956). Различия в распределении витамина А и его эфиров между отдельными клеточными фракциями печени зависят, по-видимому, от их связи с различными белковыми фракциями печеночных клеток. На вероятную связь витамина А с белками клеток печени указывали еще в 1942 г. Бауманн и др. (Baumann

и др., 1942). По данным В. Н. Букина и Л. Я. Арешкиной (1950), витамин А в печени находится преимущественно в виде соединений с белками, причем связи имеют характер адсорбционных или ассоциативных, но не химических. Присутствие в печени главным образом эфиров витамина А объясняется, по-видимому, большей способностью последних образовывать белковые комплексы, которые носят нестойкий характер и легко разрушаются под влиянием подсушивания, ферментативного или слабощелочного гидролиза и других воздействий.

Распределение витамина А в органах и тканях изучалось также методом люминесцентной микроскопии Поппером и его сотрудниками (Popper, 1944), а также Хиртом и Виммером (Hirt и Wimmer, 1940). Результаты этих исследований приведены в монографии В. М. Бергольц «Люминесцентная микроскопия» (1953).

При исследовании замороженных срезов тканей в люминесцентном микроскопе витамин А обнаруживается в цитоплазме клеток в виде гранул, дающих желтовато-зеленую и относительно быстро затухающую флуоресценцию. Гранулы витаминов А₁, А₂ и каротина дают различную флуоресценцию и окраску при проведении гистохимических реакций. Определение эфиров витамина А при помощи люминесцентного анализа подробно описано Сobotка и др. (Sobotka и др., 1944). Устойчивость флуоресценции витамина А в тканевых срезах может быть при некоторых условиях повышена или уменьшена.

В большинстве случаев, по данным химического определения, имеется параллелизм между содержанием в тканях витамина А и интенсивностью флуоресценции тканей.

С помощью люминесцентной микроскопии удалось проследить пути всасывания витамина А в кишечнике [Поппер и Волк (Popper и Volk, 1944)], последовательность поступления его в клетки паренхимы печени и купферовские клетки [Поппер, 1944; Патцельт и Шерер (Patzelt и Schairer, 1940)], изменения распределения в тканях глаза в процессе темновой адаптации [Шерер и Патцельт, 1940 и 1942; Янчо (Jancso, 1936)]. Люминесцентный метод позволил также изучить изменения содержания витамина А и в других органах в зависимости от их функционального состояния: в яичнике на разных стадиях беременности и в молочной железе при лактации (О. А. Петровская, 1949).

Следует учесть, что метод люминесцентной микроскопии дает возможность обнаружить присутствие витамина А в тканях лишь при наличии в них определенных концентраций этого витамина, которые могут быть достигнуты только при введении больших доз витамина А (для крыс, например, 150 МЕ в день). Поэтому при обычном составе пищи и, сле-

довательно, при меньших концентрациях витамина А в органах часто не удается с помощью люминесцентной микроскопии обнаружить витамин А, несмотря на присутствие его в тканях (см. Мур, 1957).

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА А В ПЕЧЕНИ

В печени витамин А содержится в клетках паренхимы и в купферовских клетках, относящихся к ретикуло-эндотелиальному аппарату печени. Люминесцентная микроскопия показывает, что при введении значительных количеств витамина А в организм он в первую очередь появляется в купферовских клетках, откуда переходит в клетки паренхимы печени. Гловер и Мортон (1948), исходя из данных люминесцентной микроскопии, считают, что клетки паренхимы содержат как витамин А-спирт, так и его эфиры, в то время как купферовские клетки — только эфиры витамина А. Такое распределение связано с отсутствием в купферовских клетках эстеразы, которая расщепляет эфиры и переводит их в легко диффундирующую, свободную форму витамина А. Отсутствие в купферовских клетках такой эстеразы подтверждается гистохимически. Исследования Гангули и др. показали, что эстеразной активностью обладают только фракции микросом, тогда как ядерная, митохондриальная фракция и надосадочная жидкость такой активностью не обладают (Гангули, 1954). Клетки печени являются непосредственным депо витамина А и содержат его в виде соединений типа липопротеидов. При поражениях печени паренхиматозные клетки теряют способность удерживать витамин А и передавать его в кровь. При А-авитаминозе, судя по прекращению флуоресценции, витамин А в первую очередь исчезает из клеток паренхимы печени; дольше он сохраняется в купферовских клетках.

Купферовские клетки активно участвуют в обмене витамина А. При А-гипервитаминозе эти клетки содержат избыток витамина А и, возможно, здесь происходит его частичное разрушение. В них же накапливается и каротин при его парентеральном введении. Способность к фагоцитозу купферовских клеток при А-авитаминозе понижена [Франк (Frank, 1935)], а при А-гипервитаминозе в них отмечается ряд патологических изменений, связанных, вероятно, с процессами интоксикации [Уотила и Симола (Uotila и Simola, 1938)]. Блокада ретикуло-эндотелиальной системы препятствует отложению витамина А в печени, но в то же время не предохраняет животных от развития А-гипервитаминоза. Опыты Кришнамуртхи и Гангули (Krishnamurthy и Ganguly, 1956) показали, что при блокаде ретикуло-эндотелиальной системы у крыс содержание в печени эфирной формы витами-

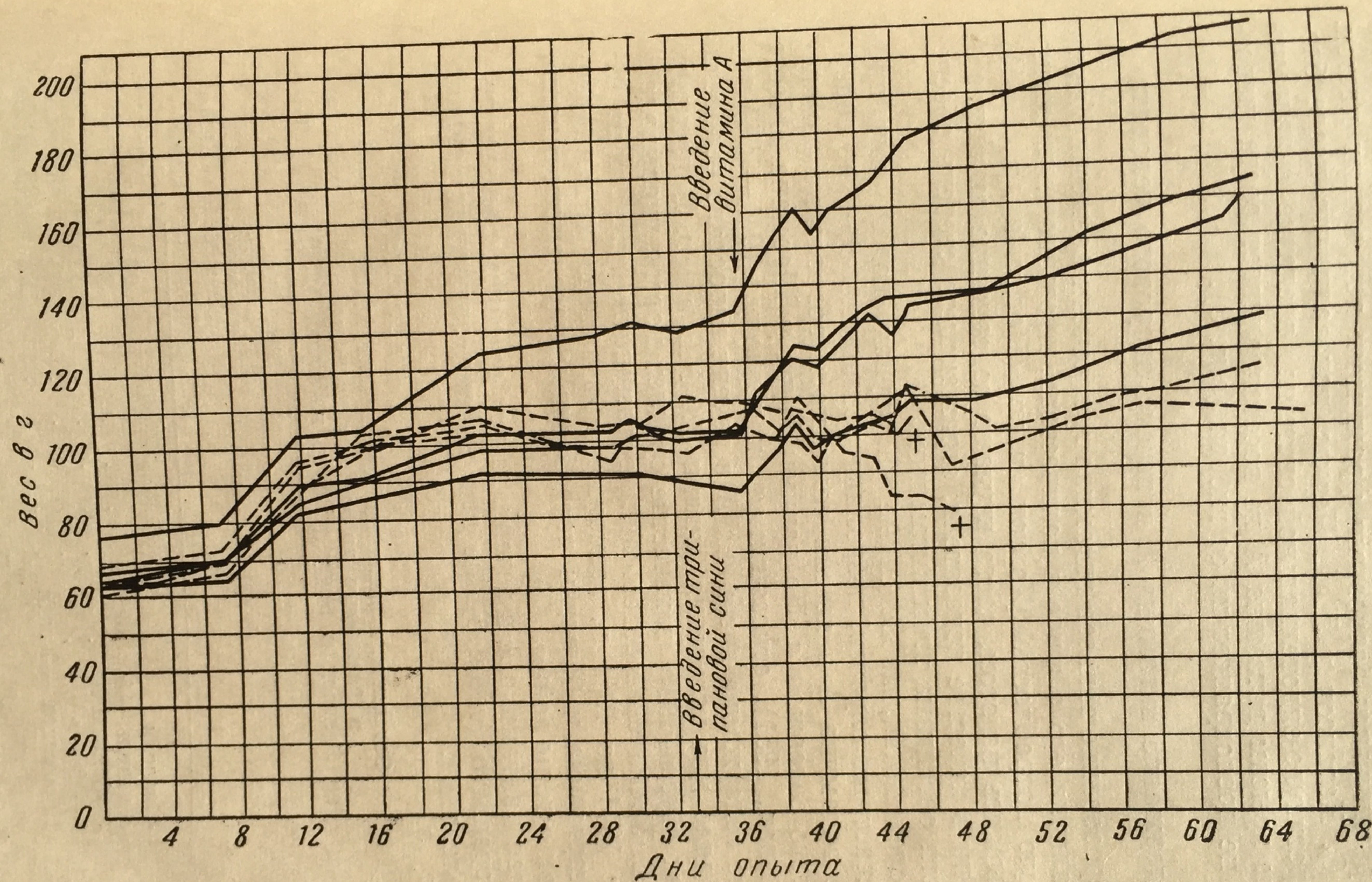


Рис. 3. Влияние витамина А на рост А-авитаминозных крыс в условиях блокады ретикуло-эндотелиальной системы трипановой синью (— — —) и контрольных животных, которым трипановая синь не вводилась (—).

на А уменьшается и увеличивается в крови. Количество витамина А-спирта в печени и крови при этом почти не меняется, что, возможно, указывает на связь обеих форм витамина А с различными белковыми фракциями печеночных клеток.

А. О. Натансон и Л. А. Черкес показали, что после блокады ретикуло-эндотелиальной системы введение А-авитаминозным крысам витамина А не восстанавливает роста животных и не предохраняет их от гибели (рис. 3).

Содержание витамина А в печени здорового человека

Образование запасов витамина А в печени возможно лишь при наличии его в пище в количествах, превышающих минимальную потребность [Хортон и др. (Horton и др., 1941)]. Основываясь на этом, часто изучают содержание витамина А в печени в качестве показателя, отражающего степень обеспеченности организма этим витамином.

Исследования, проведенные на трупах людей, погибших от несчастных случаев, позволили установить среднее содержание витамина А в печени человека и возрастные изменения этого содержания. По данным Мура и Шермана (Moore и Sharman, 1951), относящимся к периоду 1941—1944 гг., среднее содержание витамина А в печени взрослого человека составляло для населения Англии 320 МЕ в 1 г. В прежних работах Мура (1937) в качестве средней нормы указывалось 220 МЕ. Увеличение содержания витамина А в печени за период с 1941 по 1944 г., возможно, объясняется витаминизацией маргарина и большим потреблением населением Англии моркови в годы войны.

Запасы витамина А в печени, за исключением раннего детского возраста (табл. 8), не испытывают заметных возрастных колебаний.

Таблица 8
Содержание витамина А в печени детей
в различные возрастные периоды
[по Эллисон и Муру (Ellison и Moore, 1937)]

Возраст		Содержание витамина А в МЕ
4 недели		27
5 недель — 3 месяца		37
4—6 месяцев		130
9—18 »		100
19 месяцев — 3 года		150

В отечественной литературе сведения о содержании витамина А в печени детей приводятся А. Т. Петряевой (1939),

а также А. О. Натансоном (1941). По данным А. О. Натансона, относящимся к 1939 г., у здоровых детей в возрасте от 9 месяцев до 2 лет содержание витамина А в печени составляло 246 МЕ, а для взрослого населения (исследования 1940—1941 гг.) — 384 МЕ в 1 г (рис. 4).

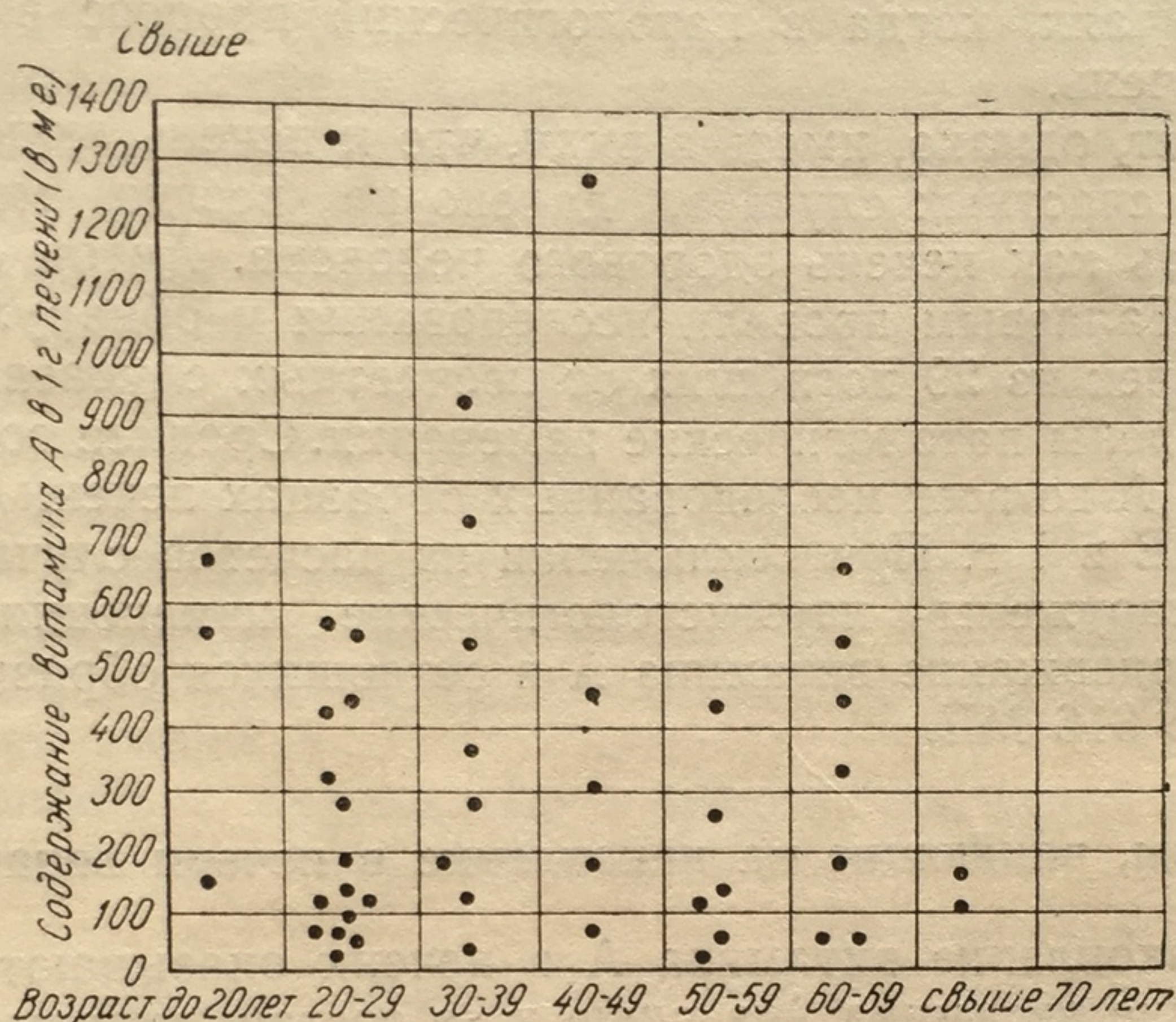


Рис. 4. Содержание витамина А в печени взрослых людей, погибших от несчастных случаев (по А. О. Натансону).

Содержание витамина А в печени при различных заболеваниях

Значительные изменения в содержании витамина А в печени людей наблюдаются при различных заболеваниях. Отсутствие сведений о характере питания больного в период, предшествовавший заболеванию, лишает возможности отнести обнаруживаемые в этих случаях изменения за счет самого заболевания. Тем не менее при большом числе наблюдений все же удастся установить определенную закономерность в отношении влияния отдельных заболеваний на запасы витамина А в организме (Мур, 1937).

Высокое содержание витамина А в печени наблюдается при диабете и заболеваниях щитовидной железы. При раке различных органов содержание витамина А составляет примерно половину его содержания в печени здоровых людей, погибших от несчастных случаев. Значительное уменьшение количества витамина А в печени наблюдается при заболеваниях дыхательных путей (в основном при пневмонии), кишечника, поражениях сердечных клапанов, септических и инфекционных заболеваниях, подострых и хронических нефритах

и др. Низкое содержание обнаруживается при заболеваниях печени, сопровождающихся развитием дистрофических процессов, особенно при циррозах. По данным Ралли и др. (Ralli и др., 1941), уменьшение запасов витамина А при инфекционных заболеваниях наблюдается главным образом в тех случаях, когда в патологический процесс включается также печень.

Следует, однако, иметь в виду, что и печень людей, погибших от несчастных случаев, далеко не всегда можно рассматривать как печень здорового человека. Автор совместно с А. А. Шалаевым провели исследования и обнаружили, что у 11 человек из 29 погибших от несчастных случаев в печени были найдены патологические изменения. Среднее содержание витамина А во всех исследованных образцах печени составляло 228 МЕ в 1 г. При исключении из расчетов случаев, когда были обнаружены патогистологические изменения печени, среднее содержание витамина А в оставшихся образцах повысилось до 316 МЕ.

Факторы, влияющие на накопление в печени витамина А

На накопление витамина А в печени оказывают влияние содержание витамина А в пище и ее состав, видовые и половые различия, а также ряд общих и местных расстройств в организме. Изменения в накоплении витамина А в печени наблюдаются при действии некоторых токсических веществ, вызывающих воспалительные процессы в печени с последующим развитием цирроза, под влиянием канцерогенных агентов, лекарственных веществ и др.

Как уже было сказано, накопление витамина А в печени возможно лишь в случаях, когда содержание его в пище превышает минимальную потребность и когда вследствие этого устанавливается достаточно высокая концентрация его в крови. В экспериментальных условиях достигается такое содержание витамина А в печени крыс, что его может хватить на столетие. Однако после исключения из пищи таких животных витамина А содержание его в печени уменьшается с чрезвычайной быстротой и уже на 12-й неделе составляет всего лишь 2% исходной величины (Дэвис и Мур, 1935). В печени человека, не получающего витамин А с пищей, запасы этого витамина сохраняются более стойко и используются организмом постепенно.

При малом содержании витамина А в пище наблюдается как бы перемещение его запасов из печени в почки. У крыс, получавших пищу, лишенную витамина А, и дополнительно 20 МЕ этого витамина в день, концентрация его в почках в 5 раз превосходила содержание данного витамина в печени [Джонсон и Бауманн (Johnson и Baumann, 1947); Иден

и Мур (Eden и Мур)
вотным больших
сов в печени мож
лерс (Eden и Se
Уменьшение
из нее триптофан
ность организма
Избыток белка
(К. М. Леутский
наблюдения ряд
изменения запас
содержания белк
(Dye, Bateman и
Содержание
средственной за
инфильтрация п
холина, сопровож
в печени витами
Способность
личных видов жи

Содерж
различ

Морская
Свинья
Корова
Кролики
Крысы
Овца
Рыба-тр
Кашалот
Тюлень
Медведь

Запасы витами
значительно уве
каротина витами
крыс происходи
при одном и т
в почках наблю
высоких дозах
между содержа
и самок станов
животных кастр

и Мур (Eden и Moore, 1951)]. При длительном введении животным больших количеств витамина А увеличение его запасов в печени может смениться их уменьшением [Иден и Селлерс (Eden и Sellers, 1949)].

Уменьшение содержания белка в пище или исключение из нее триптофана (Мак Корд и др., 1947) снижает способность организма к образованию запасов витамина А в печени. Избыток белка способствует накоплению этого витамина (К. М. Леутский и З. К. Леутская, 1955). Впрочем, имеются наблюдения ряда авторов, которые не могли обнаружить изменения запасов витамина А в печени при колебаниях содержания белка в пище от 9 до 36% [Дай, Бетман и Портер (Dye, Bateman и Porter, 1945)].

Содержание витамина А в печени не находится в непосредственной зависимости от наличия в ней жира. Жировая инфильтрация печени, возникающая при недостатке в пище холина, сопровождается обычно недостаточным содержанием в печени витамина А.

Способность к накоплению в печени витамина А у различных видов животных неодинакова (табл. 9).

Таблица 9
Содержание витамина А в печени животных различных видов (по Муру и Шерману, 1951)

Вид животных	Среднее содержание витамина А в 1 г печени (в МЕ)
Морская свинка	10
Свинья	100
Корова	150
Кролик	170
Крыса дикая	250
Овца	600
Рыба-треска	2000
Кашалот	4400
Тюлень	13 000
Медведь полярный	20 000

Запасы витамина А в печени морских свинок могут быть значительно увеличены, если в их пищу включить вместо каротина витамин А. Накопление витамина А в печени самок крыс происходит с большей интенсивностью, чем у самцов (при одном и том же количестве витамина А в пище). В почках наблюдаются обратные соотношения. При более высоких дозах витамина А (до 320 МЕ в день) разница между содержанием витамина А в печени и почках у самцов и самок становится менее выраженной. У А-авитаминозных животных кастрация замедляет израсходование печенью запа-

сов витамина А [Бус (Booth, 1952)]. У животных же (мышей), получающих с пищей достаточное количество витамина А, кастрация способствует его накоплению [Реч, Трескотт и Реч (Ruch, Truscott и Ruch, 1951)].

Высокая внешняя температура, по-видимому, не оказывает влияния на содержание в печени витамина А (А. О. Натансон, 1941). Физическое напряжение (опыты на крысах), по данным отдельных авторов, может сопровождаться уменьшением содержания в печени витамина А.

Влияние нервных воздействий на накопление в печени витамина А мало изучено. Имеются лишь указания на то, что раздражение центров симпатического отдела вегетативной нервной системы может заметно уменьшить содержание в печени витамина А (Насу).

В регенерирующей печени в первые дни после частичной гепатомии наблюдается значительное снижение содержания витамина А. В более поздние сроки после операции количество витамина А увеличивается и даже превышает содержание его в печени перед операцией [Лю и др. (Lui и др., 1958); Юнг и Уолд (Joung и Wald, 1940)].

Исследования показали, что ряд веществ, применяемых с лечебной целью (акрихин и др.), могут уменьшать содержание в печени витамина А. Введение животным нитритов, приводящее к образованию метгемоглобина, увеличивает в результате гематинового катализа окислительное разрушение витамина А, и также уменьшает накопление его в печени (А. А. Дмитриевский, 1960).

Опыты, посвященные изучению действия лучей Рентгена на содержание в печени витамина А, привели к разноречивым результатам. В то время, как одни авторы наблюдали уменьшение содержания витамина А [Беннетт и др. (Bennett и др., 1950)], другие его не обнаруживали [Кониглио и др. (Coniglio и др., 1953)]. Весьма вероятно, что неоднородность результатов связана с различиями в условиях опытов (неодинаковая продолжительность облучения, различия в дозе).

Изменения содержания витамина А в печени при ее экспериментальных поражениях *Действие четыреххлористого углерода*

При жировой инфильтрации печени, вызванной четыреххлористым углеродом, люминесцентная микроскопия констатирует перемещение витамина А из периферических участков печеночных долек в их центральную часть, где происходит накопление крупнокапельного жира. В дальнейшем при развитии цирроза витамин А сохраняется лишь в пораженных участках печени. Участки печени, не пострадавшие от действия четыреххлористого углерода, витамина А не содержат.

Включение витамина А в пищу животных, печень которых поражена четыреххлористым углеродом, ведет к накоплению этого витамина в пораженных участках. При больших дозировках витамина А накопление его происходит также и в неизмененных участках паренхимы (Поппер, 1944).

Изменения, вызванные четыреххлористым углеродом, оказывают влияние на способность печени накапливать витамин А и после прекращения действия вредного агента. В периоде реституции спустя 3 месяца после отравления печень крыс способна накапливать меньше витамина А, чем печень контрольных животных [Хег и Пост (Haig и Post, 1941)]. Опыты показали, что при отравлении четыреххлористым углеродом, способность печени накапливать витамин А зависит от ряда факторов: тяжести развившихся в печени изменений, продолжительности введения четыреххлористого углерода, а также от состава пищи. Так, например, изменения в распределении витамина А в печени, вызванные действием четыреххлористого углерода, менее выражены у крыс, получавших пищу с большим содержанием углеводов [Поппер, Стейгманн и Диневич (Popper, Steigmann и Dyniewicz, 1942)].

Действие фосфора

Отравление фосфором незначительно влияет на способность печени экспериментальных животных накапливать витамин А [Ляш (Lasch, 1935); Вендт и Кениг (Wendt и König, 1937)]. Связывают это с тем, что действие фосфора, по-видимому, мало сказывается на функции ретикуло-эндотелиальных купферовских клеток, в которых в основном происходит накопление витамина А. Опыты показали, что купферовские клетки печени крыс при фосфорном отравлении не отличаются от тех же клеток контрольных животных как по количеству захваченных зерен трипановой сини, так и по характеру их распределения в протоплазме клеток печени (А. О. Натансон и А. А. Шалаев). Более высокая резистентность клеток ретикуло-эндотелиальной системы по сравнению с клетками паренхимы печени была констатирована также и при действии мышьяка (Н. Н. Аничков, 1930).

Незначительно влияет фосфор и на способность печени превращать каротин в витамин А [Гревс и Шмидт (Graeves и Schmidt, 1935); А. О. Натансон, 1941]. Однако количество витамина А, который откладывается при этом в печени, обычно меньше, чем у контрольных животных. Следует иметь в виду, что переход каротина в витамин А связан не только с функцией печени, но и с функцией некоторых других органов (см. стр. 63). Этим, вероятно, объясняется и тот факт, что при действии таких гепатотропных веществ, как хлороформ, четыреххлористый углерод (Гревс и Шмидт, 1935) и

селен [Бири, Поллард и др. (Bieri, Pollard и др., 1957) в организме сохраняется способность к превращению каротина в витамин А (опыты на крысах).

Влияние холиновой недостаточности

При циррозе печени, вызванном холиновой недостаточностью, нарушается превращение каротина в витамин А и последний не обнаруживается в печени, несмотря на наличие в пище достаточного количества каротина; при даче витамина А накопление его происходит лишь в купферовских клетках. Значительные количества витамина А при холиновой недостаточности обнаруживаются в почках [Поппер и Чин (Popper и Chinn, 1942)]. Невыясненной остается сущность наблюдений [Драснин и Краузе (Drasnin и Krause, 1957)], указавших на то, что уменьшение содержания витамина А в печени при А-авитаминозе, как и увеличение его содержания при дополнительном введении, сопровождается в обоих случаях уменьшением содержания в печени общего холина в основном за счет его свободной формы.

Влияние канцерогенных веществ

Введение дибензантрацена, метилхолантрена и бензпирена уменьшает содержание в печени витамина А, при этом влияние отдельных канцерогенных углеводородов не зависит от степени их канцерогенной активности (опыты на крысах). Так, несмотря на большую канцерогенную активность метилхолантрена, он изменяет содержание витамина А в меньшей степени, чем бензпирен; о-аминоазотолуол и п-диметиламиноазобензол, также вызывающие развитие опухолей в печени, не оказывают вообще заметного влияния на накопление в ней витамина А. Под влиянием дибензантрацена и метилхолантрена происходит перераспределение витамина А в организме. Уменьшению его запасов в печени сопутствует значительное увеличение содержания витамина А в почках. Изменения содержания витамина А под влиянием канцерогенов, возможно, связано с их воздействием на образование в печени белковых комплексов витамина А [Бауманн, Фостер и Мур (Baumann, Foster, Moore, 1942); Бауманн, Фостер и Левик (Baumann, Foster и Levik, 1941); Абельс и др. (Abels и др., 1942)].

Наличие в печени животных спонтанных опухолей или опухолей, образовавшихся под влиянием канцерогенных веществ, часто сопровождается значительным накоплением витамина А в здоровых участках печени, при одновременном отсутствии его в веществе самой опухоли [Гернер (Goepfer,

1938)]. В случаях опухоли Броуна—Пирс в печени кроликов наблюдается понижение содержания витамина А. Уменьшено также количество его в крови. В веществе самой опухоли, развившейся в печени и других местах организма, витамин А отсутствовал (А. О. Натансон).

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА А В КРОВИ

Витамин А и белки крови

Витамин А и каротин находятся в крови в соединении с белками. Вопрос о форме этих соединений нельзя считать окончательно решенным. Некоторые авторы, например Г. В. Троицкий (1950, 1955), считают, что витамин А и каротиноиды, подобно витамину D₂, связаны в крови человека исключительно с β -глобулинами, образуя при этом комплексы типа липопротеидов. Что же касается окисленных форм витамина А и каротина, то они находятся в основном в комплексной связи с α -глобулинами. Способность витамина А и каротиноидов образовывать связи с белком объясняет, каким путем эти нерастворимые в воде соединения могут циркулировать в крови и лимфе. Такая связь с β -глобулинами, по мнению Г. В. Троицкого и Л. С. Тарасовой (1955), не только обеспечивает перенос витамина А и каротина кровью и доставку его тканям, но и предохраняет витамин А от окисления молекулярным кислородом. Антиоксидантные свойства β -глобулина находятся, по-видимому, в связи с его липопротеидной природой, так как лецитин и некоторые другие фосфатиды, которыми богат β -глобулин крови, являются антиоксидантами.

Изучая методом ультрацентрифугирования распределение витамина А и каротиноидов среди различных белковых фракций в сыворотке крови человека, Кринский и др. показали, что витамин А-спирт связан в сыворотке крови не с липопротеидами и альбуминами, а с другими белковыми фракциями, относящимися к флотационному классу Sf 1-21 г/мл. По наблюдениям тех же авторов, эфиры витамина А присутствуют в крови не постоянно, а появляются в ней лишь в процессе поступления витамина А из кишечника в период всасывания и связаны с липопротеидами класса Sf 10-100. Основная масса всех остальных каротиноидов (β -каротин, ликопин, лютеин) связана в сыворотке с липопротеидами класса Sf 3-9 [Кринский, Корнуэлл и Онлей (Krinsky, Cornwell и Onley, 1958)].

Характер распределения витамина А и каротина между отдельными белковыми фракциями крови различен у животных разных видов. Так, в отличие от данных, полученных у человека, в крови рогатого скота основная часть витамина А

(до 85%) связана не с β -глобулинами, а с фракцией альбумин- α -глобулин. С β -глобулинами связано только 15% витамина А. Почти весь каротин (98%) связан с фракцией альбумина и β -глобулина. При А-авитаминозе содержание альбумина в крови рогатого скота прогрессивно уменьшается. Внутривенное введение витамина А нормализует содержание альбуминов в крови в течение нескольких дней [Эруин, Варнелл и Пейдж (Erwin, Varnell и Page, 1955)]. Уменьшение содержания альбуминов в сыворотке крови наблюдалось и при А-авитаминозе у крыс. Содержание глобулинов при этом, особенно α -глобулинов, увеличивается.

Различия в характере обмена каротиноидов у разных видов животных Гангули, Кринский, Мэл и Дьюил и др. (Ganguly, Krinsky, Mehl и Deuel, 1952) объясняют различием белковых компонентов в белково-витаминных комплексах.

Нерешенным остается вопрос о связи между содержанием в крови липидов и витамина А. В то время как, по некоторым данным [Джозеф (Jeseph, 1939)], увеличение содержания липидов в крови сопровождается увеличением количества в ней витамина А и каротина, в частности при беременности [Кайер и др. (Cayer и др., 1947)], по наблюдениям других авторов, такая зависимость носит случайный характер [Каган (Kagan, 1953)].

Зависимость между содержанием витамина А в крови и накоплением его в печени

У крыс, получающих в день меньше 50 МЕ витамина А, содержание его в крови нарастает пропорционально увеличению количества витамина в пище. Максимальный подъем в крови наблюдается при суточной дозе в 50 МЕ [Люис, Боданский, Фалк и др. (Lewis, Bodansky, Falk и др., 1941)] и не изменяется при ее дальнейшем увеличении в отличие от запасов в печени, которые при этом продолжают нарастать [Хортон, Муррилл, Кертис (Horton, Murrill и Curtis, 1941)].

У А-авитаминозных животных увеличение содержания витамина А в крови предшествует образованию его запасов в печени; последние возникают лишь после того, как содержание витамина А в крови достигает 18—30 $\gamma\%$. Определенной взаимосвязи между количеством витамина А в крови и концентрацией его в печени не обнаруживается. Отдельные исследователи, впрочем, находили, что существует зависимость между содержанием в крови витамина А и концентрацией в печени только витамин А-спирта (Гловер, Гудвин и Мортон, 1947).

При лишении крыс витамина А, снижение запасов его в печени происходит независимо от содержания витамина А

в крови, где оно в течение относительно долгого времени сохраняется в пределах 30 γ%.

У людей длительные (1—2 месяца и больше) нагрузки витамином А в количестве 100 000—200 000 МЕ в сутки чаще всего не изменяют содержания витамина А в крови.

Содержание в крови витамин А-спирта и эфиров витамина А

В отличие от печени, содержащей в основном витамин А в форме эфира, в крови он содержится главным образом в виде спирта. Как уже сообщалось, имеются наблюдения, указывающие на то, что эфиры витамина А обнаруживаются в крови лишь в период всасывания этого витамина из кишечника; натошак эфиры витамина А могут и не обнаруживаться. Подъем содержания витамина А в крови после выхода его из депо связан обычно с увеличением содержания в крови витамин А-спирта. В тех же случаях, когда увеличение количества витамина А в крови связано с поступлением его с пищей, это увеличение происходит за счет эфирной формы, независимо от того, вводился ли витамин А в виде спирта или эфира. Такое увеличение эфирной формы объясняется эстерификацией витамина А-спирта в процессе всасывания в кишечнике или тотчас же после резорбции. Пользуясь методом хроматографии на бумаге, Рихерт и Вебер (Riechert и Weber, 1957) обнаружили присутствие в крови только пальмитата витамина А при отсутствии в ней витамина А-спирта.

Краузе и Альбергини (Krause и Alberghini, 1950) показали, что кровь человека, кролика и крысы обладает способностью гидролизовать эфиры витамина А с образованием свободной спиртовой формы. Фактор, обуславливающий гидролиз, содержится в плазме и сыворотке крови, но не в ее клеточных элементах и по своей природе сходен с сывороточной эстеразой, гидролизующей различные эфиры жирных кислот. Способностью к гидролизу обладают также и некоторые другие ткани. Ткань печени способна, видимо, гидролизовать только ацетат витамина А [Мак Гюган и Лафленд (MacGugan и Laughland, 1952)].

Интересно отметить, что активность эстераз печени по отношению к ацетату витамина А и этилбутирату не идентична, и обе реакции осуществляются различными ферментными системами [Сесхадри Састри и др. (Seshadri Sastry и др., 1957)]. Состояние А-витаминной недостаточности не отражается на способности печени гидролизовать ацетат витамина А (Лафленд, 1958). Наибольшей активностью в отношении гидролиза различных эфиров витамина А обладают гомогенаты поджелудочной железы и селезенки [Кришнамуртхи

и др. (Krishnamurthy и др., 1957)]. Способность к гидролизу эфиров витамина А в отдельных тканях, в частности в печени, лимитируется длиной цепи жирных кислот, входящих в состав этих эфиров.

Содержание витамина А в крови как показатель обеспеченности организма витамином А

Количество витамина А в крови обычно рассматривают как показатель, отражающий степень обеспеченности организма этим витамином и величину запасов его в печени. Впрочем, некоторые исследователи не обнаружили строгого параллелизма между содержанием витамина А в печени и крови при их одновременном определении [Мейер, Поппер и др. (Meuer, Popper и др., 1942); Рихерт и Вебер, 1957]. При определении содержания витамина А в крови обычно пользуются микрометодом, предложенным Биссей и др. (Bessey и др., 1946).

Содержание витамина А и каротина в крови здорового человека

Исследования ряда авторов дают основание полагать, что в норме количество витамина А в 100 мл крови колеблется в пределах 100—200 МЕ; содержание его в крови в количестве менее 70 МЕ расценивается как проявление А-витаминовой недостаточности. Некоторые авторы, как, например, Линдквист (Lindquist, 1938), считают, что в норме содержание витамина А в крови более высокое и колеблется в пределах 200—400 МЕ, тогда как, по данным других исследователей [Экелен и др. (Eekelen и др., 1937)], нормальные показатели характеризуются значительно более низкими величинами — в пределах 80—40 МЕ. Весьма возможно, что такое расхождение в представлениях о нормальном содержании витамина А в крови связано как с различием применявшихся методов определения витамина А, так и с различной обеспеченностью витамином обследованных групп людей.

Исследования показывают, что содержание витамина А в крови здоровых взрослых людей в Англии и США находится в пределах 105—160 МЕ в 100 мл крови (Мур и Шерман, 1951). Количество витамина А в крови отдельных изучавшихся групп населения в Советском Союзе находится в близких к этим цифрам пределах и составляет 140—180 МЕ (Т. В. Аристовская, 1946; К. И. Брацлавская, 1954). У новорожденных и грудных детей в крови содержится меньше витамина А (от 50 до 80 МЕ в 100 мл), чем у взрослых [Бенче и др. (Bencze и др., 1959)].

Некоторые авторы считают, что обеспечение организма витамином А характеризуется не столько абсолютным содержанием витамина А в крови, сколько соотношением в ней каротина и витамина А, причем оптимальным является соотношение, равное 0,7 (Т. В. Аристовская, 1946). Имели место попытки использовать это соотношение в качестве прогностического показателя при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (М. Я. Билук, 1958). Вопрос о действительной ценности подобного показателя нельзя еще считать решенным.

Что касается содержания в крови каротина, которое в значительной степени зависит от количества его в пище, то оно колеблется еще в больших пределах, чем содержание витамина А, и равно 80—210 γ в 100 мл [Уэнгер, Кирснер и Палмер (Wenger, Kirsner и Palmer, 1957)].

Факторы, влияющие на содержание витамина А в крови

Содержание витамина А в крови характеризуется относительной стойкостью и не испытывает суточных колебаний; длительное (до нескольких месяцев) отсутствие витамина А в пище может не отразиться на количестве его в крови [Хюм и Кребс (Hum и Krebs, 1949)].

Половые и возрастные отличия. Данные о содержании витамина А и каротина в крови человека в зависимости от пола противоречивы. В то время как одни авторы считают, что содержание витамина А в крови несколько выше у мужчин, другие обнаруживают более высокие его цифры у женщин [Такаи, Мино и др. (Takai, Mino и др., 1957)]. Некоторые различия выявлены в содержании витамина А в крови самцов и самок крыс и других видов животных (Мур, 1957).

Первые периоды беременности мало влияют на содержание витамина А в крови; в последнем триместре количество витамина заметно уменьшается и возвращается обычно к нормальному уровню уже через 48 часов после родов. Содержание каротина в крови беременных зависит не столько от срока беременности, сколько от количества его в пище. Указания на то, что содержание витамина А в крови у женщин может меняться также в различные периоды менструального цикла—наименьшая концентрация во время менструации, наибольшая—в конце менопаузы [Лоуренс и Собел (Lawrence и Sobel, 1953)], не получили подтверждения в более поздних исследованиях [Финкбейнер и Мекс (Finkbeiner и Mex, 1957)].

На содержание витамина А в крови влияют, по-видимому, возрастные особенности организма. Наблюдения большинст-

ва авторов дают основание считать, что у людей пожилого возраста количество витамина А в крови меньше, а каротина больше, чем в молодом возрасте [Шнейдер и Видманн (Schneider и Widmann, 1935); Рафский, Ньюман и Джоллифф (Rafsky, Newman и Jolliffe, 1947)]. Однако в ряде исследований такие возрастные различия установить не удалось [Линдквист, 1938; Кирк и Чиффи (Kirk и Chieffi, 1948); Динст и Беббер (Dienst и Bebber, 1942)].

Влияние высокой температуры. Высокая внешняя температура уменьшает содержание витамина А в крови и ускоряет проявление симптомов А-авитаминоза у животных. В свою очередь А-авитаминозные животные более чувствительны к перегреванию, чем животные, получающие витамин А [Пейдж, Эруин и Нельмс (Page, Erwin и Nelms, 1959)]. Под влиянием пирогенных факторов содержание витамина А снижается в крови и у человека [Арон и др. (Aron и др., 1946); Тиле (Thiele, 1940)].

При физической нагрузке содержание витамина А в крови у человека увеличивается (в некоторых случаях в среднем до 43%) при одновременном уменьшении содержания каротина [Джеймс и Элжинди (James и Elgindi, 1953); Хилман и Рознер (Hillman и Rosner, 1958)].

Облучение лучами Рентгена в определенных условиях может способствовать увеличению содержания витамина А в крови [Тиле и Харткопф (Thiele и Hartkopf, 1940)].

Восхождение на высоту также способствует, по некоторым данным, повышению содержания витамина А в крови (В. С. Асатиани, 1950).

Влияние нервной системы на содержание витамина А в крови изучено недостаточно; имеющиеся единичные наблюдения по этому вопросу не позволяют сделать каких-либо обобщений. Так, если основываться на данных Г. В. Троицкого (1938), то перерезка блуждающего нерва у кроликов в шейной части и последующее раздражение электрическим током увеличивают в 2—3 раза содержание витамина А в крови. Одна лишь перерезка нерва вызывает противоположный эффект. В обоих случаях через несколько часов в крови восстанавливается исходное содержание витамина А. При раздражении чревного нерва также увеличивается содержание витамина А в крови при одновременном уменьшении его количества в печени и надпочечниках [Шеваллье (Chevallier, 1938)]. Приводимые рядом исследователей данные об увеличении содержания витамина А в крови у людей при раздражении симпатической нервной системы адреналином [Тиле и Гучинский (Thiele и Guzinski, 1940)] оказались малоубедительными и не подтвердились при последующих наблюдениях как на людях, так и в опытах на животных.

Наркоз, в частности эфирный, вызывает у людей понижение содержания витамина А в крови. Как показывают экспериментальные исследования, наркоз не влияет на количество витамина А в печени и потому уменьшение содержания витамина А в крови, наблюдавшееся автором у людей, которые подвергались наркозу, может быть, по-видимому, объяснено нарушением механизмов, регулирующих поступление этого витамина из печеночного депо в кровь.

К числу факторов, изменяющих содержание витамина А в крови, относили и спирт. В частности имелись данные, указывавшие, что как у людей, так и у животных прием спирта сопровождается повышением количества витамина А в крови и уменьшением его запасов в печени. Более поздние и тщательно проведенные наблюдения на людях не обнаружили, однако, каких-либо закономерных изменений в содержании витамина А в крови под влиянием спирта.

Разрозненные данные имеются в отношении влияния на содержание витамина А в крови некоторых стероидных и половых гормонов. Известно, что у детей, страдающих ревматизмом, лечение кортизоном приводит к увеличению содержания витамина А в крови [Уонг, Гласс и др. (Wang, Glass и др., 1954)], хотя обычно при этом заболевании количество витамина А в крови уменьшено [Джекобс, Лейтнер, Мур и др. (Jacobs, Leitner, Moore и др., 1954)]. В то же время найдено, что другой представитель стероидных гормонов, известный ранее под названием соединения L-Рехштейна (аллопрегнан-3- β -17- α -диол-20-он) вызывает при парентеральном введении значительное уменьшение содержания витамина А в крови у животных [Боданский и Маркардт (Bodansky и Markardt, 1951)].

Увеличение содержания витамина А в крови как у человека, так и у экспериментальных животных отмечено при введении половых гормонов. В частности, имеются наблюдения, указывающие на повышение количества витамина А в крови неполовозрелых цыплят при введении им эстрадиола и тестостерона.

Содержание витамина А и каротина в крови при некоторых заболеваниях

Уменьшение содержания витамина А в крови наблюдается главным образом при лихорадочных состояниях (Тиле, 1940; Поппер и Стейгман, 1943), сопровождающих острые инфекционные заболевания, при заболеваниях печени, в случаях кишечного инфантилизма у детей, при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, при некоторых кожных заболеваниях и других болезненных состояниях, в частности при пеллагре и ожогах.

Пониженное содержание витамина А в крови имеет место и при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, причем количество витамина А в крови таких больных может увеличиваться при приеме препаратов дрожжей или липокаина. Действующим началом в этих препаратах является, по-видимому, холин, который оказывает такое же влияние на содержание витамина А в крови, как и препараты дрожжей [Абелс, Горхем и др. (Abels, Gorham и др., 1941)].

Увеличение содержания витамина А в крови при заболеваниях наблюдается в основном лишь у людей, страдающих нефрозом.

Изменения содержания витамина А в крови при различных заболеваниях связаны главным образом с нарушением содержания в ней витамина А-спирта [Поппер, Стейгман, Дубин и др. (Popper, Steigman, Dubin и др., 1948)]. Данные о соотношении в крови спиртовой и эфирной форм витамина А при различных заболеваниях представлены в табл. 10.

Таблица 10

Содержание в крови витамина А-спирта и эфиров витамина А (в γ%)
(по Попперу и др., 1948)

Название заболевания	Эфиры вита- мина А	Вита- мин А- спирт	Название заболевания	Эфиры вита- мина А	Вита- мин А- спирт
Контроль (группа здоровых)	9,5	41,7	Острый инфекционный гепатит	11,1	23,1
Заболевания сердца	9,5	29,2	То же в стадии выздоровления	12,0	26,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11,6	33,0			
Рак печени без поражения желчных путей	13,1	21,7	Острый токсический гепатит	12,9	13,4
Хронические истощающие заболевания	10,3	21,7	Цирроз без желтухи	11,9	14,8
Недоедание	13,2	9,3	Цирроз с желтухой	12,0	11,0
Туберкулез	10,7	18,5	Механическая желтуха	11,6	27,8
Инфекции	14,0	26,3			
Пневмония	14,6	12,8			
То же в стадии выздоровления	12,7	50,5			
Нефрит	11,1	56,2			
Нефроз	22,3	34,7			

Особенно низкое содержание витамина А в крови вплоть до его полного исчезновения наблюдается при циррозах печени [Мейер, Стейгман, Поппер и др. (Meyer, Steigman, Popper и др., 1943)]. При катаральной желтухе содержание витамина А в крови понижено, но при механической — оно обычно мало изменено. Учитывая это, некоторые авторы рекомендуют использовать определение количества витамина А в крови в качестве дифференциально-диагностического мето-

да для решения вопроса об этиологии желтухи [Ляш (Lasch, 1938); Руффин и Визе (Ruffin и Wiese, 1945)].

Уменьшение содержания витамина А в плазме наблюдалось и при инфекционном гепатите. В стадии выздоровления количество витамина в крови возвращается к исходному уровню при одновременном уменьшении содержания в сыворотке крови билирубина.

При заболеваниях печени нередко уменьшается отношение между содержанием витамина А и каротина в крови. На изменении этого соотношения основаны некоторые пробы с нагрузкой каротином, проводимые также с целью функциональной диагностики отдельных форм заболеваний печени. При обтурационных желтухах, не сопровождающихся поражением паренхимы печени, наблюдается почти нормальное содержание в крови витамина А и пониженное содержание каротина. Уменьшение количества витамина А в крови при отсутствии выраженных изменений содержания каротина отмечено при гепатитах, не сопровождающихся желтухой [Хеглер (Högler, 1942)].

Известно, что недостаточное поступление витамина А с пищей даже на протяжении многих месяцев почти не отражается на содержании витамина А в крови. В связи с этими нарушениями всасывания витамина А из кишечника, наблюдающимися при заболеваниях печени, нельзя полностью объяснить значительного снижения содержания витамина А в крови, развивающегося при остром гепатите в течение нескольких дней.

Как уже сообщалось, уменьшение количества витамина А в крови не служит еще указанием на снижение или отсутствие в печени резервов этого витамина. Исчезновение запасов витамина А из печени действительно может иметь место при тяжелых формах циррозов. Однако в начальной стадии циррозов и при острых гепатитах в печени больных часто обнаруживаются значительные количества витамина А, перемещающиеся из здоровой ткани в пораженные участки, которые стойко удерживают витамин А и этим препятствуют его использованию организмом. Все это дает основание предполагать, что уменьшение содержания витамина А в крови при заболеваниях печени в значительной степени зависит не от величины его запасов в печени, а от нарушения ее функционального состояния и механизмов, регулирующих поступление витамина А из печени в кровь. Гемералопия, описанная при заболеваниях печени, также является в ряде случаев проявлением эндогенной А-витаминной недостаточности, развившейся при наличии в печени еще достаточных запасов этого витамина.

Под влиянием различных физиологических и патологических факторов в крови происходят изменения в содержании

не только витамина А, но и каротина, количества которого могут увеличиваться и уменьшаться. Увеличение содержания каротина в крови, кроме случаев, связанных с повышением содержания его в пище, наблюдается при гипотиреозе и диабете [Т. А. Чекалина, 1956, Коэн оф Беркенхед (Cohen of Birkenhead, 1958)].

Гиперкаротинемия, развивающаяся при наличии в пище людей большого количества моркови и других продуктов, содержащих каротин, может сопровождаться появлением желтой или оранжевой окраски кожных покровов, связанной с отложением в них каротина. Такое состояние носит название *xanthosis cutis*, псевдожелтухи, или гиперлипохромии. Пигментация начинается от носогубных складок и ладоней и распространяется по всему телу, за исключением склер. Последнее позволяет дифференцировать эту окраску от пигментации кожи при желтухах.

Уменьшение содержания каротина в крови наблюдается главным образом при заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания жира, таких как спру, целиакия, регионарные энтериты, язвенные колиты, заболевания печени и поджелудочной железы. Помимо этого, количество каротина уменьшается при недостаточном наличии его в пище, при заболеваниях, протекающих при высокой температуре и инфекциях. Изменения количества каротина часто предшествуют изменениям содержания в крови витамина А (Хюм и Кребс, 1949).

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА А И КАРОТИНА В ОРГАНИЗМЕ ПЛОДА

Поступление витамина А и каротина в организм плода регулируется плацентой, которая пропускает их обычно в незначительных количествах [Бакер, Мак Викар и др. (Baker, McVicar и др., 1953)]. Большая проницаемость плаценты для витамина А, также как и для витаминов Е и D₂, наблюдается при внутривенном введении женщинам водорастворимых препаратов этих витаминов [Дечио и Аламанти (Decio, Alamanni, 1956)].

Плацента человека содержит в большинстве случаев незначительное количество витамина А (0,01—0,07 мг⁰/о) и каротина и не является органом депо витамина А (Л. Р. Шуб, 1940), однако некоторые исследователи находили в плаценте витамин А и каротин в количествах, достаточных для обеспечения потребности плода [Гейтгенс (Gaehthgens, 1937)].

Содержание витамина А в плаценте зависит в значительной степени от видовых особенностей животных и меняется в течение беременности. От видовых особенностей, по-видимому, зависит и переход через плаценту витамина А и накопление его в печени плода. Так, например, в плаценте у кроли-

ков во второй половине беременности обнаруживают значительные количества витамина А при наличии его в печени эмбриона в виде следов. В отличие от этого у человека при отсутствии значительных запасов витамина А в плаценте в печени плода, начиная с 6—8-й недели беременности, количество витамина А постепенно увеличивается (Б. А. Кудряшов, 1948). Больше витамина А обнаруживается в печени плода в первой половине беременности [Нейвайлер (Neuweiler, 1943)]. К концу беременности содержание витамина А в печени плода несколько уменьшается и потому печень ребенка, родившегося в срок, содержит этот витамин в меньшем количестве, чем печень недоношенного ребенка (Ю. Ф. Домбровская, 1948). По данным различных авторов (см. Мур, 1957), содержание витамина А в печени недоношенного плода колеблется в пределах от 27 до 285 МЕ в 1 г, а у детей, родившихся в срок — от 10 до 154 МЕ. По сведениям, приводимым у Р. Л. Шуба, в печени доношенных новорожденных содержится в среднем 1,93 мг% витамина А с колебаниями от 7,63 до 0,18 мг%. Каротин в печени плода обычно не обнаруживается, так как он, по-видимому, полностью превращается в витамин А в процессе перехода через плаценту.

Витамин А обнаружен также в околоплодных водах (Гейтгенс, 1937а) и в vernix caseosa — первородной смазке новорожденных [Розенцвайг (Rosenzweig, 1953)]. Наличие витамина А особенно ясно выражено в околоплодных водах, содержащих меконий, что говорит о возможном проникновении витамина А в эти воды через кишечник. Менее понятно накопление значительных количеств витамина А в vernix caseosa.

В крови плода содержится значительно меньше витамина А и каротина, чем в материнской крови (Гейтгенс, 1937б). Введение роженицам per os незадолго до родов большой дозы витамина А (от 200 000 до 800 000 МЕ), вызывая подъем витамина А в крови матери, не увеличивает его содержания ни в плаценте, ни в крови плода. При внутримышечном введении беременным витамина А наряду с увеличением его в крови матери возрастало также содержание его в крови плода (Нейвайлер, 1943), выраженное, однако, в меньшей степени, чем в материнской крови.

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА А В МОЛОКЕ И МОЛОЗИВЕ

Дети и животные рождаются обычно с незначительными запасами витамина А в организме. У ребенка, питающегося молоком матери, запасы витамина А пополняются в первые дни жизни за счет молозива, содержащего в 5—10 раз больше витамина А, чем обычное грудное молоко (рис. 5). То же наблюдается и у животных. Наличие в молоке достаточного

количества витамина А не только обеспечивает потребность в нем растущего организма, но и приводит к образованию в печени все увеличивающихся запасов витамина А. Накопление таких запасов в печени детей раннего возраста проследжено Эллисон и Мур (1937).

Витамин А не образуется в самой молочной железе, а поступает в нее из крови. Между содержанием витамина А

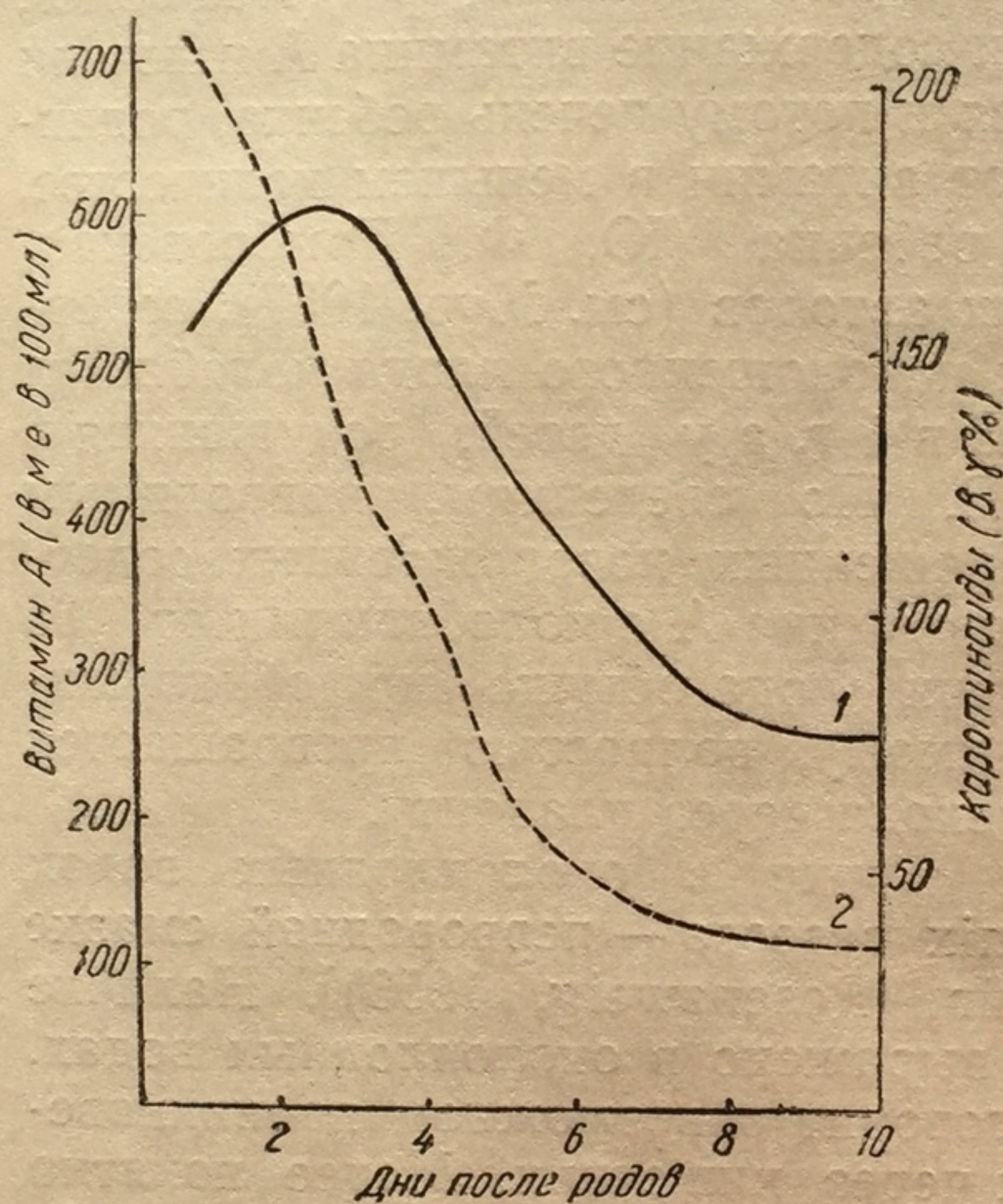


Рис. 5. Изменение содержания витамина А (1) и каротиноидов (2) в молозиве и молоке в отдельные дни после родов (по Масу J. С. и др.).

лактации имеет место усиленное поступление в грудную железу глобулинов крови и связанного с ними витамина А-спирта. В течение этого периода эстерификация витамина А задерживается, что и приводит к появлению в молозиве витамина А-спирта, в то время как в самом молоке витамин А обычно содержится в форме эфира. Витамин А-спирт в молоке обнаруживается также при воспалительных процессах в грудной железе, что опять-таки связано с усиленным поступлением в железу глобулинов крови (Мак Гилливрей, 1958).

Имеются наблюдения, указывающие на то, что содержание витамина А в женском молоке колеблется от 18 до 44 γ%, а каротиноидов — от 7,5 до 15,3 γ%. Эти колебания зависели от количества витамина А и каротина в суточных рационах. Уменьшение содержания витамина А и каротина в пище сопровождается быстрым снижением их количества в молоке

в крови матери и в молоке имеются лишь небольшие различия. За несколько дней до родов, по-видимому, в связи с подготовкой грудной железы к лактации, содержание каротина в крови беременных увеличивается, а витамина А уменьшается. После родов наблюдается обратное взаимоотношение [Канеда (Kaneda, 1956)]. Такие же отношения до и после родов обнаружены в крови коров, коз и крольчих.

Переход в грудную железу витамина А и каротина связан главным образом с поступлением в нее из крови хиломикронов, носителей эфиров витамина А. Незадолго до родов и в первые дни

З. С. Графская. А...
...витамина А...
...в том случ...
...содержанию вита...
...разной интенсивн...
...Жиро и Динар...
...данные о том, ...
...кормления стан...
...кроме того, ...
...утром. Возраст...
...витамина А...
...Уй-фень, 1959).
...обнаруживается...
...ших. Не уста...
...содержанием в...
...вом молока. По...
...витамина А и к...
...обратной завис...
...за сутки молока...
...Содержание...
...тамина А, коле...
...400 γ%. По нек...
...ке распределяю...
...каротина, 47%...
...неидентифицир...
...держится каро...
...ции. Содержан...
...крови. В посл...
...минимальные...
...ды. Содержани...
...чивается к ко...
...и витамина...
...богатое витам...
...дений в орган...
...тельная часть...
...ся наблюден...
...женщине 0,1...
...ком выводило...
...лер, 1935).
...Увеличени...
...достигнуто п...
...количеств ви...
...отношении ка...
...витамина А...
...нии в днев...
...в молоко...
...в сутки (З. С...
...получающая

(З. С. Графская, 1953). По данным других авторов, содержание витамина А в молоке женщин может заметно колебаться даже в том случае, если женщины получают одинаковую по содержанию витамина А пищу, что, по-видимому, обусловлено разной интенсивностью секреции грудной железы [Шеваллье, Жиро и Динар (Chevallier, Giraud и Dinard, 1939)]. Имеются данные о том, что содержание витамина А в молоке к концу кормления становится на 50—100% больше, чем до кормления; кроме того, молоко вечером богаче витамином А, чем утром. Возраст матери, по-видимому, не влияет на содержание витамина А в молоке. По некоторым наблюдениям (Чжу Уй-фень, 1959), в молоке первородящих женщин витамин А обнаруживается в меньших количествах, чем у повторнородящих. Не установлено определенной зависимости между содержанием в молоке витамина А, жира и общим количеством молока. По наблюдениям З. С. Графской, концентрация витамина А и каротиноидов в молоке у женщин находится в обратной зависимости по отношению к объемам выделяемого за сутки молока.

Содержание каротина в женском молоке так же, как и витамина А, колеблется в широких пределах — от следов до 400 γ %. По некоторым данным, каротиноиды в женском молоке распределяются в следующих соотношениях: 23% α - и β -каротина, 47% ксантофилла (лютеина), 9% ликопина и 21% неидентифицированных пигментов. Относительно больше содержится каротина в молозиве и в молоке первых дней лактации. Содержание каротина в молоке обычно меньше, чем в крови. В последние месяцы лактации в молоке находят минимальные количества каротина, а иногда только его следы. Содержание каротина в молоке, как и витамина А, увеличивается к концу кормления. Между содержанием каротина и витамина А имеется известный параллелизм — молоко, богатое витамином А, содержит больше и каротина. При введении в организм больших количеств каротина лишь незначительная часть его поступает в молоко. Так, например, имеются наблюдения, указывающие на то, что при введении женщине 0,1 г каротина ежедневно в течение 3 дней с молоком выводилось лишь около 100 γ каротина в день (Нейвейлер, 1935).

Увеличение содержания витамина А в молоке может быть достигнуто путем введения в организм матери больших количеств витамина А, однако, как это наблюдается и в отношении каротина, только незначительная часть введенного витамина А поступает в молоко. При дополнительном введении в дневной рацион матери от 5 до 10 мг витамина А в молоко переходит лишь от 1,5 до 2% витамина в сутки (З. С. Графская, 1953). По другим данным, женщина, получающая с пищей 2500 МЕ витамина А и небольшое коли-

чество каротиноидов, выделяла с молоком около 1000 МЕ витамина А, что говорит о переходе в молоко около 40% получаемого витамина (см. Мур, 1957).

При приеме воднодисперсных растворов витамина А содержание его в молоке увеличивается быстрее, чем при приеме растворов этого витамина в масле. Это различие, по-видимому, обусловлено разницей в скорости всасывания витамина А и быстротой нарастания концентрации его в крови (Собел, 1952). Дополнительные нагрузки витамином А не влияют на содержание в молоке белков и зольных элементов; содержание жира при этом обнаруживает тенденцию к увеличению; кроме того, увеличивается также и количество лизоцима (Е. Б. Рыскина, 1959).

По подсчетам З. С. Графской, у женщин за сутки выделяется с молоком в среднем около 0,2 мг витамина А, т. е. значительно меньше того количества, которое считается минимальной суточной потребностью (1 мг) для детей в возрасте 6 месяцев и старше. Потребность этих детей в витамине А может быть полностью обеспечена за счет молока только в течение первого полугодия жизни. Поэтому во избежание развития у грудных детей А-гиповитаминозных состояний необходимо, начиная со второго полугодия жизни, добавлять витамин А в прикорм или давать его в виде витаминных препаратов. Особенно это касается детей, находящихся на искусственном вскармливании, получающих коровье молоко, содержащее меньше витамина А, чем женское молоко, или получающих молочные пищевые смеси, не всегда обеспеченные достаточным количеством этого витамина.

ПРЕ

Одним
и животны
каротиноид
ными свойс
низме карот
превращени
практически

ОКИСЛИТЕЛ

Сопоста
на А показ
симметричн
по месту ц
каротина в
расщеплени
ный процес
новление п
[Хунтер (Н
окисления

Гловер,
высказали
витамина А
разовании
виях образ
0,5%) при
Вильямс (с
В насто
обнаруже

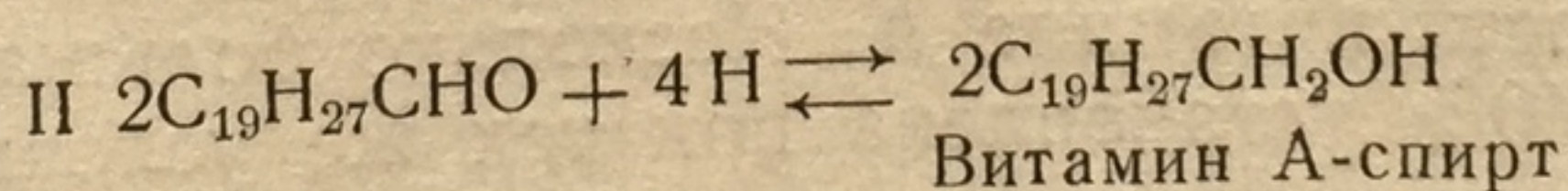
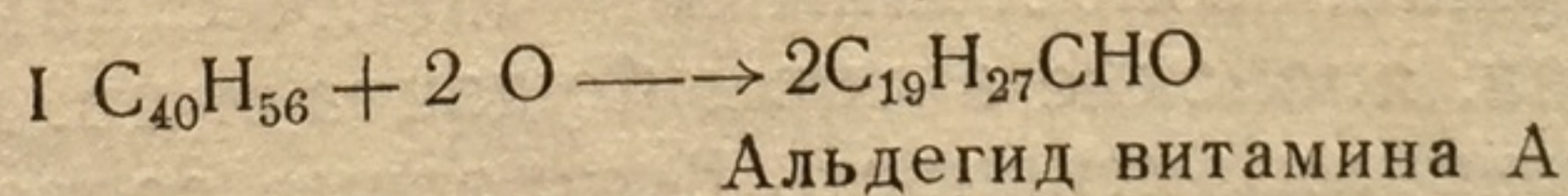
ГЛАВА 4

ПРЕВРАЩЕНИЕ КАРОТИНА В ВИТАМИН А

Одним из главных источников витамина А для человека и животных является, как уже указывалось, каротин и ряд каротиноидов, которые сами по себе не обладают витаминными свойствами. Поэтому вопрос о превращении в организме каротина в витамин А и об условиях, влияющих на это превращение, представляет не только теоретический, но и практический интерес.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ КАРОТИНА. АПО-КАРОТИНАЛИ

Сопоставление структурных формул каротина и витамина А показывает, что последний может быть получен путем симметричного разделения молекулы каротина на две части по месту центральной двойной связи. Однако, превращение каротина в витамин А не является простым гидролитическим расщеплением, а, скорее всего, представляет собой двухэтапный процесс, в котором вслед за окислением следует восстановление первоначально полученных продуктов окисления [Хунтер (Hunter, 1946)]. Таким промежуточным продуктом окисления является альдегид витамина А, или ретинен.



Гловер, Гудвин и Мортон (1948) одними из первых высказали предположение о том, что в организме альдегид витамина А (ретинен) является промежуточным звеном в образовании витамина А из каротина. В лабораторных условиях образование небольшого количества ретинена (0,4—0,5%) при окислении каротина наблюдали до этого Хантер и Вильямс (см. Уолд, 1954).

В настоящее время поиски исследователей направлены на обнаружение в тканях фермента каротиноксидазы, превра-

шающей каротин в ретинен. Подобный фермент в сочетании с уже известными ферментами (алкогольдегидразой) мог бы полностью осуществить превращение β -каротина в витамин А в тканях организма.

Помимо витамина А-альдегида, при окислительном расщеплении молекулы β -каротина могут образоваться и другие соединения типа альдегидов, содержащие β -иононовое кольцо с боковой алифатической цепью большей или меньшей длины, чем у витамина А. Все такие соединения получили, по предложению Каррера, название апокаротиналей. Приставка "апо" обозначает укорочение цепи и утрату двойных связей по сравнению с их количеством, имеющимся в боковой цепи молекулы β -каротина. Так, по количеству утерянных двойных связей различают β -апо-2-каротиналь, β -апо-3-каротиналь и т. д. По новой номенклатуре, предложенной также Карре-ром, цифра, следующая за приставкой "апо", указывает углеродный атом, при котором находится альдегидная или кетонная группа. Например, β -апо-8¹-каротиналь.

ПРОВИТАМИННАЯ АКТИВНОСТЬ β -КАРОТИНА

Из молекулы β -каротина благодаря наличию в ней двух симметрично расположенных β -иононовых колец, теоретически возможно образование двух молекул витамина А, а из α - и γ -каротина — только одной. В этом случае при пересчете на молярные количества β -каротин должен был бы в организме образовывать двойное количество витамина А. Однако в большинстве исследований, включая и специальные эксперименты, проведенные подкомитетом по изучению витамина А при Медицинском исследовательском совете в Англии, было установлено, что из одной молекулы каротина образуется лишь одна молекула витамина А.

Изучая изменения содержания витамина А в крови людей при нагрузках сопоставимыми количествами витамина А и β -каротина, японские авторы Фудзита и др. пришли к выводу, что витаминная активность β -каротина составляет всего лишь 30% активности витамина А. Несколько большая активность в пределах 40% установлена при тех же условиях в опытах на животных по накоплению в их печени витамина А. Величина витаминной активности β -каротина при проведении биологических испытаний во многом зависит от избранного показателя (изменение роста животных, накопление в печени витамина А, увеличение содержания его в крови) и составляет, по-видимому, менее 50% активности витамина А [Фудзита, Кавагучи и Кимура (Fujita, Kawaguchi и Kimura, 1957)].

Из всех исследователей, занимавшихся сопоставлением биологической активности витамина А и каротина, лишь Кену (Koehn, 1948), а позднее Бернс и др. (Burns и др., 1951) уда-

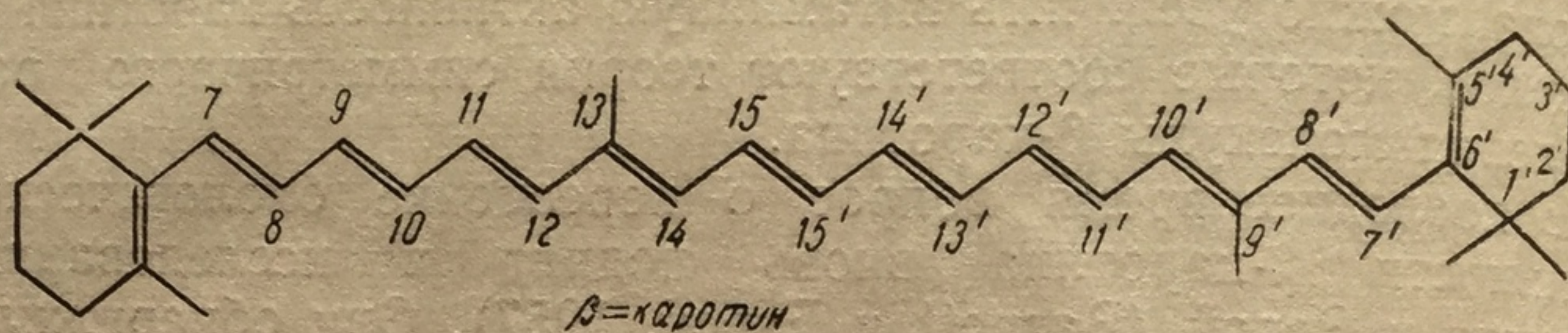
лось показать, что, предохраняя β -каротин от окисления в кишечнике путем добавления соответствующих количеств α -токоферола, можно увеличить витаминную активность каротина до пределов, которые соответствуют теории симметричного расщепления молекулы β -каротина.

В последнее время вопрос о переоценке биологической активности β -каротина вновь поднят в исследованиях Барнетт и Эспой (Barnett и Espoy, 1957). Они обнаружили, что активность β -каротина, установленная путем биологических испытаний, была примерно на $\frac{1}{3}$ выше активности, рассчитанной по данным спектрографических определений, и составляла для 1 г химически чистого транс- β -каротина от 2 200 000 до 2 500 000 единиц Американской фармакопеи. Такая активность противоречит представлениям о том, что одна молекула каротина при расщеплении в организме образует только одну молекулу витамина А. По мнению Барнетт и Эспой (1957), расхождение при определении активности каротина двумя методами может быть объяснено либо недостаточной чистотой международного стандарта β -каротина, либо тем, что применяющаяся для биологических испытаний диета не обеспечивает одинаковых условий для всасывания витамина А и каротина. В частности американская фармакопейная диета для исследования А-витаминной активности препаратов, все еще недостаточно обеспечена токоферолом и витамином В₁₂, что, по-видимому, уменьшает использование каротина и его А-витаминную активность [Хай и Вилсон (High и Wilson, 1953)].

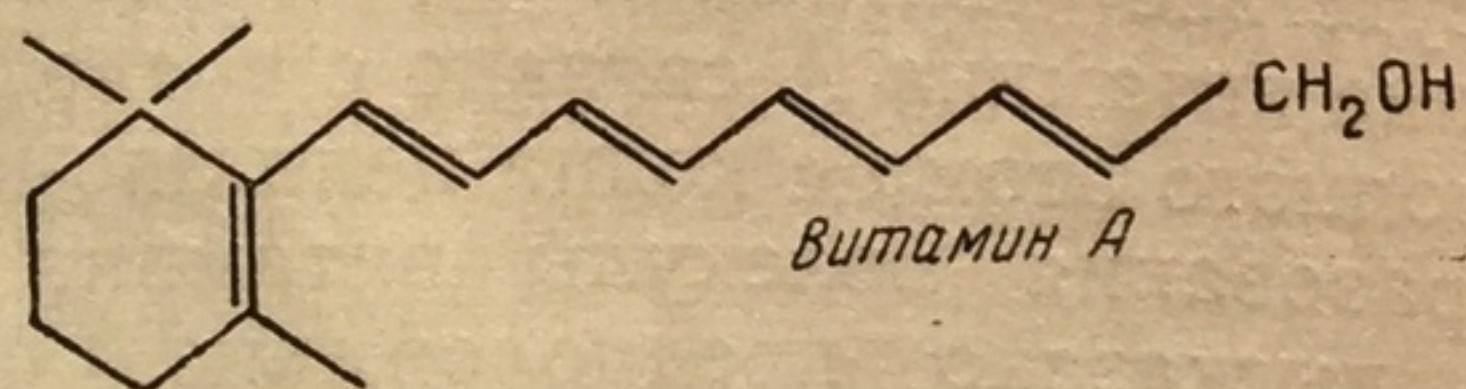
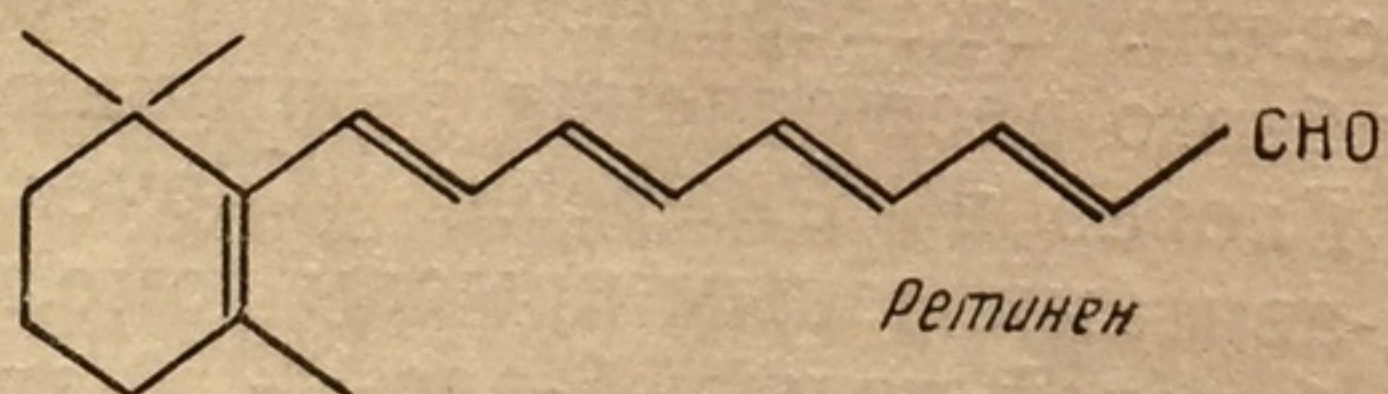
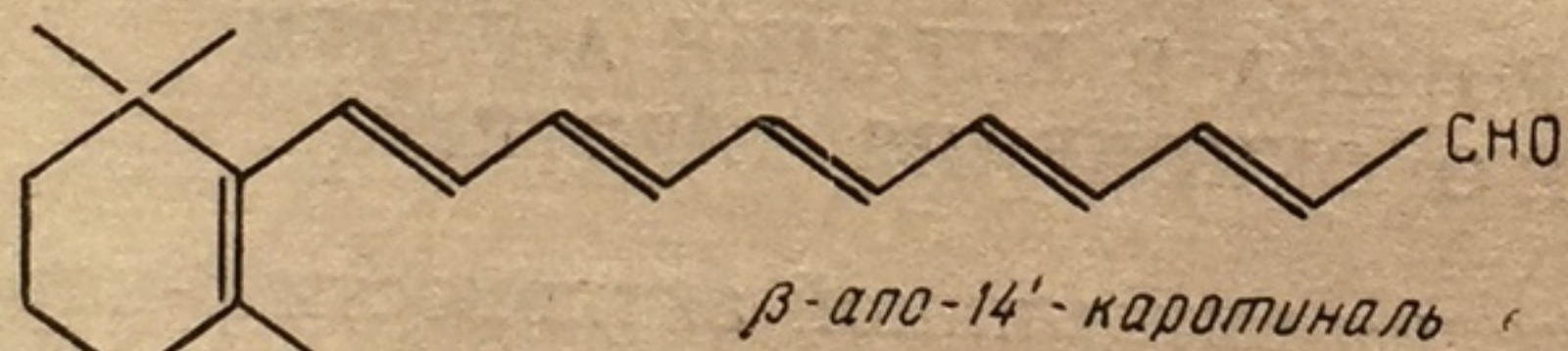
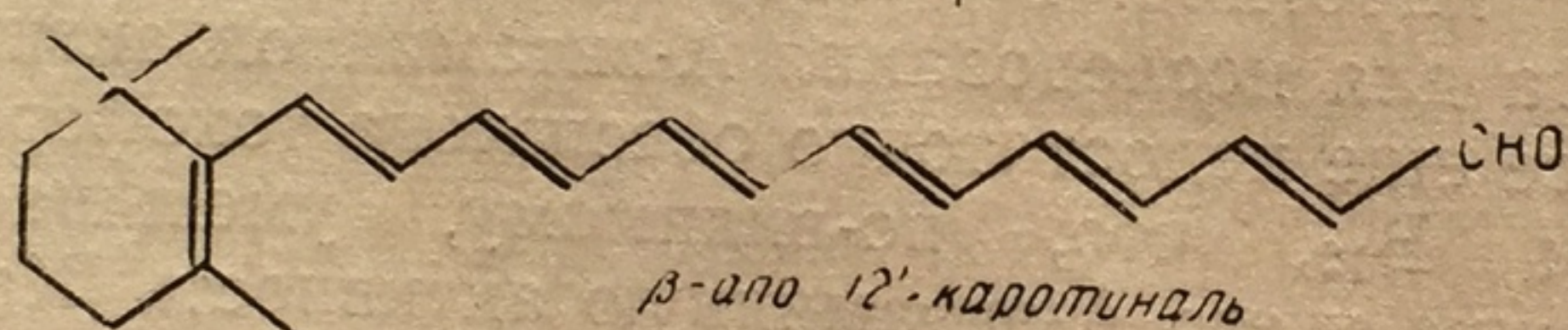
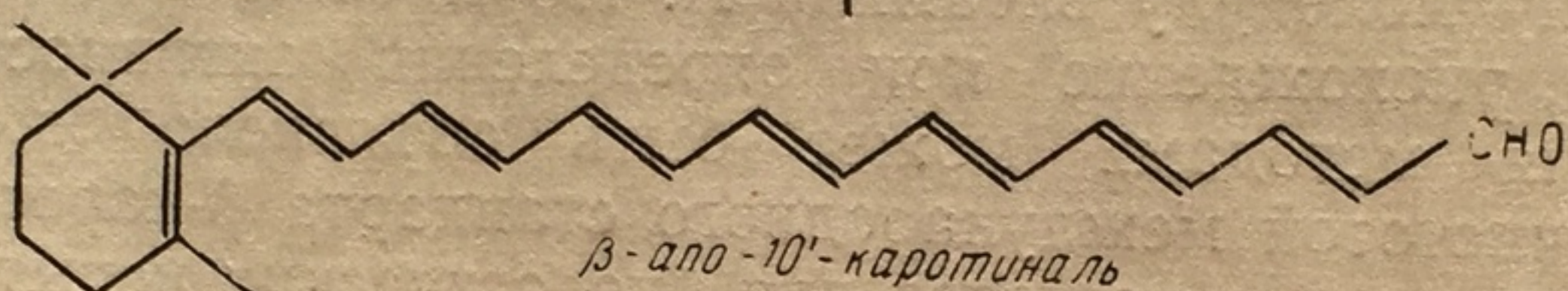
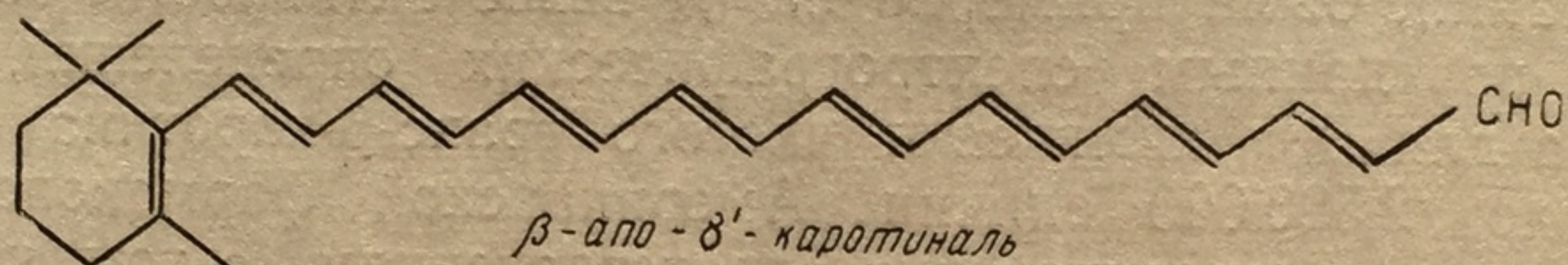
ПРЕВРАЩЕНИЕ КАРОТИНА В ВИТАМИН А ПУТЕМ АСИММЕТРИЧНОГО ОКИСЛЕНИЯ КАРОТИНА

Одной из причин снижения витаминной активности β -каротина в процессе превращения его в витамин А может явиться окислительное расщепление, происходящее не по месту центральной двойной связи. Экспериментальное подтверждение возможности подобного расщепления в организме животных было получено Гловер и Ридферн (Glover и Redfearn, 1954), введших А-авитаминозным крысам гомологи витамина А с удлиненной боковой цепью: β -апо-8'-, β -апо-10'- и β -апо-12 каротинали. Последующие исследования тканей, обнаружившие присутствие витамина А, показали, что в этом случае образование витамина А связано с последовательным удалением углеродного атома с конца цепи апо-каротиналей до момента образования молекулы витамина А (схема). Авторами было высказано предположение, что окисление каротина в тканях начинается по месту двойной связи, примыкающей к одному из β -иононовых колец, и пересвязи, примыкающей к одному из β -иононовых колец, и пересходит путем β -окисления к центральной двойной связи с обра-

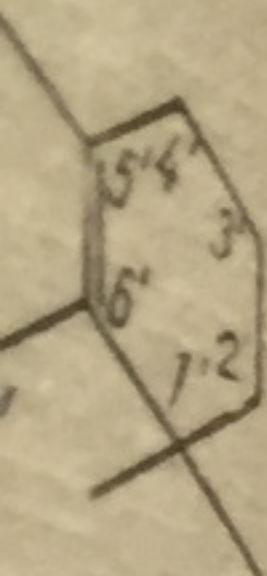
Схема трансформации β -каротина в витамин А путем концевой окисления цепи по Гловер и Редферн



Неоткрытые промежуточные соединения



зованием а
в спирт. Да
тильной гр
данным, на
до препятс
витамина
(Мак Гилл
Участие
звена в об
опытами
ными на к
ний Гловер
тина в вит
апо-кароти
такого стр
(1954). Ос
тов расще
вращения
Ковер и Г
Сандерс, 1
В наст
выводу о
в витамин
ходит дво
апо-карот
расщепле
МЕ
Вопрос
является с
каротина
Мур был
затем в 19
ших больш
витамина
ния, котор
того, что п
печени, по
долгого вр
ром проис
Несомн
обмене ка
ние в ней
с образова
тиназы в
Наряду с
тем присут



зованием альдегида витамина А, который восстанавливается в спирт. Дальнейшее окисление вдоль цепи тормозится метильной группой у β -углеродного атома. По более поздним данным, наличие метильной группы в β -положении не служило препятствием для дальнейшего окисления C_{25} — гомолога витамина А и превращения его в организме крыс в витамин А (Мак Гилливрей, 1958).

Участие β -апо-8'-каротиналя в качестве промежуточного звена в образовании витамина А из каротина подтверждается опытами Брубахера и др. (Brubacher и др., 1960), проведенными на крысах. Окончательным подтверждением представлений Гловер и Ридферн (1954) о механизме превращения каротина в витамин А явилось бы обнаружение в тканях животных апо-каротиналей, однако до настоящего времени соединения такого строения были обнаружены лишь в кишечнике лошадей (1954). Образование наряду с витамином А побочных продуктов расщепления β -каротина подтверждается при изучении превращения в организме крыс меченого β -каротина [Краузе, Ковер и Пауэлл (Krause, Coover и Powell, 1954); Краузе и Сандерс, 1957].

В настоящее время трудно еще прийти к окончательному выводу о том, каким путем молекула каротина превращается в витамин А. Вероятнее всего, что такое превращение происходит двояким образом: путем конечного окисления цепи апо-каротиналей и в меньшей степени путем гидролитического расщепления молекулы по месту центральной двойной связи.

МЕСТО ПРЕВРАЩЕНИЯ КАРОТИНА В ВИТАМИН А

Вопрос о месте превращения каротина в витамин А является одним из главных в проблеме изучения обмена каротина и использования его различными видами животных. Мур был первым исследователем, который еще в 1929 г., а затем в 1931 г. сообщил о том, что в печени крыс, получавших большие количества каротина, накапливалось много витамина А при наличии лишь следов каротина. Эти наблюдения, которые расценивались самим Муром как доказательство того, что превращение каротина в витамин А происходит в печени, получили широкую известность, и печень в течение долгого времени рассматривалась как основной орган, в котором происходит трансформация каротина.

Несомненным доказательством подобной роли печени в обмене каротина и витамина А могло бы явиться обнаружение в ней фермента — каротиназы, расщепляющего каротин с образованием витамина А. Однако вопрос о наличии каротиназы в печени до настоящего времени остается спорным. Наряду с исследованиями, обнаружившими тем или иным путем присутствие в печени каротиназы [Олкотт и Мак Канн

(Olcott и MacCann, 1931)], имеются не менее убедительные данные, не подтверждающие существования такого фермента [Эмэд (Ahmad, 1931); Ри и Дреммонд (Rea и Drummond, 1932)]. Среди работ, указывающих на наличие в печени каротиказы, наиболее известны наблюдения Олкотта и Мак Канна, обнаруживших образование витамина А при инкубировании коллоидного раствора каротина с измельченной печенью крыс, находившихся на А-авитаминозном рационе. Как полагают в настоящее время, положительные результаты наблюдений Олкотта и Мак Канна и других авторов могут быть объяснены способностью β -каротина образовывать под влиянием нагревания цис-изомеры с максимумом адсорбции в пределах 335 м μ , близко совпадающей с адсорбцией, характерной для витамина А (Гловер, Гудвин и Мортон, 1948).

Исходя из того что каротин в отличие от витамина А не стимулирует рост фибробластов, Вилштедт (Willstaedt, 1937) добавлял в культуру фибробластов каротин вместе с небольшим кусочком печени куриного эмбриона. Наступавшее при этом улучшение роста фибробластов расценивалось как доказательство образования витамина А из каротина.

Большинство исследователей связывало превращение каротина в витамин А в печени с предварительным накоплением каротина в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Однако Дреммонд с сотрудниками в опытах с внутривенным введением каротина А-авитаминозным животным было показано, что быстрое исчезновение из крови введенного каротина и накопление его в купферовских клетках не сопровождалось вопреки ожиданиям увеличением содержания в печени витамина А [Дреммонд и др., 1934; Дреммонд и Мак Уолтер (Drummond и MacWalter, 1935)].

Накопление каротина в печени А-авитаминозных крыс без последующего превращения его в витамин А наблюдали, пользуясь люминесцентной микроскопией, также Патцельт и Шерер (1940). Отсутствие образования витамина А в этом случае объяснялось тем, что печень крыс при А-авитаминозе утрачивает способность превращать каротин в витамин А. В последующем Самарас и Хингерти (Samaras и Hingerty, 1949) нашли, что у крыс в состоянии А-авитаминоза уменьшается количество витамина А, откладывающегося в печени при скармливании животным каротина, а присоединяющаяся блокада ретикуло-эндотелиальной системы еще больше снижает образование и накопление в печени витамина А. У животных, получающих витамин А, блокада этой системы вызывает противоположный эффект в отношении образования указанного витамина.

Еще в то время, когда представления Мура о печени как об основном органе, где происходит превращение каротина в витамин А, казались не вызывающими никаких сомнений,

начали появляться отдельные исследования, говорящие о том, что каротин, не прошедший через кишечник, а введенный парентерально, оказывается неэффективным и не излечивает крыс от А-авитаминоза. Лис и др. (Lease и др., 1942), а несколько позднее Секстон, Мэл и Дьюил (Sexton, Mehl и Deuel, 1946) показали, что у А-авитаминозных крыс, остававшихся на диете, лишенной витамина А, парентеральное введение каротина (в виде коллоидной суспензии или масляного раствора) вызывает лишь временное восстановление роста и излечение поражений глаз. Однако и этот эффект достигался только в тех случаях, когда парентерально вводились дозы, в 10—100 раз превышающие те, которые обычно применяются с лечебной целью при введении каротина per os. Парентеральное введение каротина длительно и в больших дозах не влечет за собой образования запасов витамина А в печени. Несмотря на присутствие каротина в месте введения и в печени крыс (особенно при введении его внутривенно и внутрибрюшинно), последние все же погибали при явлениях А-витаминной недостаточности. Авторы указанных работ высказали предположение, что местом превращения каротина в витамин А является не печень, а кишечная стенка, хотя инкубирование кишечника А-авитаминозной крысы с растворами β-каротина не сопровождалось образованием в кишечнике витамина А. Следует отметить, что еще до этих работ Поппер и Гринберг (Popper и Grienberg, 1941), наблюдая при помощи люминесцентной микроскопии за появлением и распределением витамина А в организме А-авитаминозных крыс после кормления их каротином, указали, что кишечник может быть одним из органов, где возможно превращение каротина в витамин А.

Участие кишечной стенки в превращении каротина в витамин А

В 1947—1948 гг. были опубликованы одновременно наблюдения из ряда лабораторий, указывавшие с достаточной достоверностью, что кишечная стенка является основным местом, в котором каротин превращается в витамин А. Среди подобного рода исследований одной из первых была опубликована работа Маттсона, Мела и Дьюила (см. Mattson, 1948) и почти одновременно с ней сообщение Болла, Гловера, Гудвина и Мортон (1947) об образовании витамина А в кишечной стенке из альдегида витамина А-ретинена, который рассматривался ими как промежуточный продукт, образующийся на пути превращения каротина в витамин А. Опыты по изучению превращения в кишечной стенке каротина были проведены на животных различных видов: крысах, свиньях, козах, цыплятах и др. [Кон и Томпсон (Kon и Thompson, 1951)].

В опытах на крысах, длительное время не получавших с пищей витамин А, было показано, что кормление каротином приводит к появлению витамина А в первую очередь в кишечнике, а затем уже в печени и в крови. Обнаружение витамина А в кишечной стенке отмечалось уже через 5 минут после приема каротина, в то время как увеличение содержания витамина А в печени наблюдалось не ранее чем через 45 минут или час (Томпсон, Гангули и Кон, 1949). До места впадения желчного протока в кишечник образования витамина А не происходит. Нарастание содержания витамина А в кишечной стенке после приема каротина наблюдается вплоть до средней трети тонких кишок. Превращение каротина происходит непосредственно в самой кишечной стенке, а не в просвете кишечника, и нахождение витамина А в содержимом кишечника А-авитаминозных крыс при пероральном введении каротина следует рассматривать как результат методической погрешности, допущенной при проведении экспериментов. Отсутствие образования витамина А в просвете кишечника было подтверждено и в опытах на крысах, получавших криптоксантин. В кишечнике не выявлено задержки и накопления витамина А. Прекращение введения животным каротина приводит в течение нескольких дней к полному исчезновению витамина А из кишечной стенки при наличии еще значительных запасов его в печени.

Образование витамина А из каротина в кишечнике было подтверждено исследованиями лимфы мезентериальных лимфатических сосудов и лимфы грудного протока, где витамин А появлялся вскоре после кормления каротином крыс и других животных. Появлению витамина А в лимфе предшествовало обнаружение его в крови и печени, а нарушение оттока лимфы из кишечника препятствовало дальнейшему распространению витамина А в организме [Томпсон, Брауде и др. (Thompson, Braude и др., 1950)]. При кормлении животных каротином витамин А появлялся в лимфе всегда в форме эфира. Демонстративным доказательством образования витамина А из каротина в кишечнике без участия печени явились известные опыты Краузе и Пирс (1948), проведенные на крысах, у которых в двухэтапной операции были наложены лигатуры на портальную вену, печеночную артерию и общий желчный проток. При кормлении таких крыс большим количеством каротина (20 000 МЕ) у них наблюдался такой же подъем содержания витамина А в крови, как и у нормальных животных.

Превращение каротина в кишечнике в витамин А изучалось также *in vitro* путем инкубирования петли тонких кишок с растворами каротина. Результаты подобных опытов неоднородны и не всегда убедительны. Некоторые исследователи связывают медленное превращение каротина в вита-

мин А при инкубировании каротина в изолированном кишечнике крысы с возможным разрушением в этих условиях предполагаемой каротиказы или другой специфической ферментной системы, участвующей в окислении каротина в витамин А (Бири и Поллард, 1953).

Внекишечное образование витамина А

Дальнейшее изучение превращения в организме каротина в витамин А показало, однако, что кишечник — не единственное место, где образуется витамин А из каротина. На возможность успешного использования каротина в условиях его парентерального введения указывали уже исследования Эдди (Eddy), обнаружившего, что втирание каротина в депилированную кожу крыс поддерживает рост А-авитаминозных животных. Еще более определенные доказательства возможности внекишечного превращения каротина были даны Томарелли и др. (Thomarelli и др., 1946), применявшими в опытах на А-авитаминозных крысах не только масляные, но и высокодисперсные водные растворы каротина. В отличие от каротина, растворенного в масле и лучше усваивавшегося при введении *per os*, воднодисперсные растворы каротина были более эффективны при парентеральном введении. Таким образом, наблюдавшееся Секстон, Мэл и Дьюил (1946) отсутствие терапевтического действия каротина при его введении в мышцы могло быть объяснено в первую очередь характером применявшихся препаратов (масляные растворы), а не способом их введения, исключавшим прохождение каротина через кишечную стенку.

В исследованиях Бири и др. [Бири и Сандмен (Bieri и Sandman, 1951); Бири и Поллард (1953 и 1954)] удалось показать, что не только при внутримышечном, но и при внутривенном введении каротина в виде водных дисперсий он превращается в витамин А и излечивает животных от А-авитаминоза. Заслуживает внимания то обстоятельство, что при внутривенном введении каротина в крови в первую очередь появляются не эфиры витамина А, как это бывает при введении каротина *per os*, а витамин А-спирт. Это же наблюдается и при внутривенном введении растворов ацетата витамина А.

Кроме β -каротина, в условиях внутривенного введения изучался также обмен воднодисперсных растворов α -каротина, ликопина, ксантофилла, а также других каротиноидов и ретинена. Ликопин, зеаксантин и ксантофилл при внутривенном введении исчезают из крови с той же скоростью, что и остальные каротиноиды, и накапливаются в печени, не превращаясь при этом в витамин А. α -каротин при внутривенном введении, так же как и при введении *per os*, обладает половинной активностью β -каротина, что, по-видимому, ука-

зывает на одинаковый механизм расщепления молекулы α -каротина при разных способах его введения в организм. Наиболее быстро исчезает из крови ретинен, который уже через 30 минут после введения не обнаруживается ни в печени, ни в крови [Мак Гилливрей, Томпсон и Уоркер (McGillivray, Thompson и Worker, 1956)]. Сравнительная эффективность воднодисперсных растворов каротина при их введении пер ос и внутривенно варьирует в зависимости от способа приготовления раствора (степени дисперсности, содержания в нем токоферолов, дозы каротина) и состояния самих животных (наличия или отсутствия у них признаков А-авитаминоза). Имеются, в частности, наблюдения, указывающие, что каротин, введенный внутривенно без добавления диспергирующего вещества твин-40, быстро исчезает из крови и не превращается в витамин А.

Превращение введенного в кровь каротина в витамин А наблюдалось, помимо крыс, у целого ряда других животных: кроликов, свиней (Бири, 1955), собак [Ковалевский и др. (Kowalewski и др., 1950)] и др. В то же время подобное превращение с трудом обнаруживалось у телят, несмотря на присутствие значительных количеств каротина в их крови.

Особый интерес представляют те исследования, в которых было впервые указано на способность организма крыс и других животных превращать внутривенно введенный каротин в витамин А при полном удалении тонких кишок [Бири и Поллард, 1954; Кирчмен и Мак Викар (Kirschman и MacVicar, 1955)]. Способность к превращению введенного в кровь каротина может быть сохранена и при частичном или полном удалении как самой печени, так и одновременно с ней желудочно-кишечного тракта и почек. По имеющимся данным, декапитация крыс и удаление легких также не отражаются на превращении внутривенно введенного каротина в витамин А (Уоркер, 1956 и 1957).

Участие легких в превращении каротина в витамин А

Определенная роль в превращении каротина в витамин А принадлежит, по-видимому, и легким, хотя, как это было указано, удаление легких не препятствует подобному превращению. Уже через 5—10 минут после внутрикардиального введения каротина крысам 60% его могут быть обнаружены в легких. При внутрикардиальном введении витамина А в легких обнаруживается до 90% введенной дозы. В дальнейшем содержание витамина А в легких уменьшается и увеличивается в печени, по-видимому, за счет перемещения туда витамина А из легких [Дикшит и Ранганатан (Dikshit и Ranganathan, 1955)]. На возможное участие легких в пре-

вращении каротина указывает увеличение количества витамина А в крови у животных (рогатого скота), подвергавшихся воздействию аэрозолей, содержавших каротин.

Превращение каротина в витамин А в коже

На возможность превращения каротина в витамин А в коже указывается в упоминавшихся уже исследованиях Эдди. Непосредственные доказательства превращения каротина при внутрикожном введении его воднорастворимых препаратов и указания на участие в этом превращении сальных желез получены Корнблит, Гринберг (Cornbleet и Greenberg, 1957). При гистологическом исследовании в люминесцентном микроскопе участков кожи крыс, иссеченных на месте инъекции, каротин определялся по золотисто-желтой окраске, а образовавшийся витамин А — по характерной зеленой заходящей флуоресценции. Часть инъецированного каротина концентрировалась в клетках сальных желез. В них же через несколько минут после инъекции появлялся и витамин А, который обнаруживался последовательно в секрете сальных желез, волосяном фолликуле и на поверхности кожи. С течением времени концентрация витамина А в указанных местах кожи увеличивалась. Такое же превращение внутрикожно введенного каротина с участием сальных желез наблюдалось и в коже здоровых людей. При некоторых заболеваниях кожи, сопровождавшихся нарушением кератинизации и атрофией сальных желез, превращение каротина в витамин А в пораженных участках кожи нарушалось. В обычных условиях ни витамин А, ни каротин не обнаруживаются в сальных железах и на поверхности кожи, что, возможно, объясняется либо недостаточной концентрацией витамина А, либо присутствием в коже модифицированной формы витамина А, недоступной для обнаружения ее обычными методами исследования.

* * *

Факты, изложенные в этой главе, показывают, что как пути превращения каротина в витамин А, так и место этого превращения выяснены далеко не полностью. В частности, нет никаких конкретных данных, указывающих на пути и место подобного превращения у человека.

Наиболее вероятными являются предположения, что у человека и у животных (в здоровом организме) основным органом, где каротин превращается в витамин А, служит кишечник (его стенка). Однако, помимо кишечника, такое превращение может, по-видимому, иметь место еще в ряде органов и тканей. Не исключено при этом также, что и у человека, и у отдельных видов животных имеются свои специ-

фические видовые особенности, определяющие место превращения каротина в витамин А. По крайней мере значительные нарушения в обмене каротина у человека, наблюдающиеся при заболеваниях печени, не позволяют полностью исключить печень из числа органов, в которых, возможно, происходит превращение каротина и образование из него витамина А. Все эти соображения позволяют объяснить многие противоречия, которые наблюдались в исследованиях, проводившихся на разных видах животных и ставивших своей целью доказать, что только кишечник или только печень является единственным местом в организме, где происходит превращение каротина в витамин А. Не исключено также высказываемое некоторыми исследователями предположение, что способность к превращению каротина является функцией всех клеток и тканей организма вообще. На подобную возможность в отношении превращения ретинена в витамин А указывали в свое время Гловер, Гудвин и Мортон, 1948.

Окончательно вопрос о месте превращения каротина в витамин А может быть решен лишь после того, как будет выделен фермент — каротиназа, участвующий в расщеплении каротина, и будут изучены его свойства и распределение в тканях. К сожалению, до настоящего времени попытки выделить этот фермент, как уже указывалось, не увенчались успехом.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРЕВРАЩЕНИЕ КАРОТИНА В ВИТАМИН А

Успешность превращения каротина в витамин А определяется общим состоянием организма, зависящим от ряда факторов, в том числе и от функционального состояния эндокринного аппарата. Определенное влияние на превращение каротина может оказать нарушение нормального соотношения в пище между содержанием каротина и других витаминов (токоферолом, витамином С и др.). Помимо этого, накапливается все больше данных, указывающих, что на превращение каротина могут оказать воздействие некоторые антибиотики, получившие широкое распространение в медицинской практике и в животноводстве.

Влияние функционального состояния эндокринных органов на превращение каротина в витамин А

Влияние щитовидной железы

На значение щитовидной железы для использования организмом каротина указывали еще исследования Кунде (Kunde, 1926), отметившего появление ксерофтальмии у ти-

реоэктомизированных кроликов, несмотря на присутствие в их пище каротина. Позднее Фазольд и Хейдемманн (Fasold и Heidemann, 1934) обнаружили, что тиреоэктомия у коз приводит к исчезновению из молока витамина А и появлению в нем каротина. Эти опыты приобрели широкую известность и долгое время рассматривались как одно из основных доказательств влияния щитовидной железы на превращение каротина в витамин А.

Превращения каротина при заболеваниях щитовидной железы. У людей, страдающих базедовой болезнью с гиперфункцией щитовидной железы, чаще всего обнаруживается значительное снижение количества витамина А в крови, несмотря на достаточное содержание каротина в пище (Вендт, 1936). У этих же больных в отдельных случаях наблюдалось увеличение содержания каротина в крови и расстройство ночного зрения [Цаффке (Zaffke, 1939)]. Введение таким больным больших доз витамина А вызывало меньший подъем содержания его в крови, чем у здоровых людей. На основании подобных наблюдений и были сделаны выводы о повышенной потребности и усиленном расходе витамина А при гипертиреозе. Однако представление об усиленном расходе витамина А не согласуется с результатами некоторых исследований, указывающих на то, что в печени людей, погибших при явлениях гипертиреоза, содержались большие количества витамина А, чем у здоровых (Мур, 1937).

При гипотиреозах, микседеме, а также в случаях кретинизма количество каротина в крови обычно увеличено; при эндемическом зобе оно уменьшено (В. А. Сабов, 1952). Содержание витамина А в крови при этих же заболеваниях либо мало отличается от содержания его в крови у здоровых людей, либо несколько уменьшено (Коэн-оф-Беркенхед, 1958).

Превращение каротина и антитиреоидные вещества. Влияние щитовидной железы на превращение каротина в витамин А начало изучаться с особой интенсивностью после того, как экспериментаторы получили возможность с помощью антитиреоидных веществ типа метилтиоурацила и др. выключать деятельность щитовидной железы, не прибегая к ее оперативному удалению. Пользуясь этим методом, удалось показать, что у крыс, получавших пищу, лишенную витамина А, каротин не предупреждал развития А-авитаминоза, если одновременно с каротином животные получали и метилтиоурацил. Интересные наблюдения были сделаны в опытах на крысах, у которых состояние гипо- или гипертиреоза вызывалось включением в пищу тиоурацила или препаратов щитовидной железы. Эти опыты показали, что при введении крысам обеих групп витамина А он откладывается в их печени примерно в одинаковых количествах независимо от функцио-

нального состояния щитовидной железы. Иные результаты были получены при кормлении животных каротином, а именно: у крыс, находившихся в состоянии гипотиреоза, витамин А откладывался в печени в крайне малых количествах, в то время как при гипертиреозе образование витамина А из каротина и последующее накопление его в печени было большим, чем у нормальных животных. Введение тироксина нейтрализовало действие тироурацила и восстанавливало способность крыс к образованию из каротина витамина А [Джонсон и Бауман, 1947; Кама, Пиллай и др. (Cama, Pillai и др., 1957)]. На результатах подобного рода опытов может сказаться длительность введения тироурацила. В более продолжительных опытах способность тироурацила задерживать расходование резервов витамина А компенсировала до известной степени нарушение его образования из каротина. В таких длительных опытах содержание витамина А в печени крыс, получавших тироурацил или тироксин, практически было одинаковым [Келлей и Дей (Kelley и Day, 1948)].

Значение функционального состояния щитовидной железы в превращении каротина в витамин А выявлено не только в опытах на крысах, но и на ряде других животных — кроликах, морских свинках, коровах, а также на цыплятах и др. [Чанда (Chanda, 1956); Е. А. Португальская, 1957].

Причинами нарушения превращения каротина в витамин А при изменении функции щитовидной железы под влиянием тироурацила могут явиться: 1) подавление тироурацилом и родственными ему соединениями ферментной системы, участвующей в превращении каротина в витамин А; 2) уменьшение устойчивости каротина в кишечнике и 3) нарушения всасывания каротина кишечной стенкой (Кама и Гудвин, 1949). По-видимому, наиболее вероятным является предположение о том, что гормон щитовидной железы воздействует на всасывание каротина в кишечнике. Известным подтверждением участия гормона щитовидной железы в процессах всасывания каротина являются наблюдения, указывающие, что у животных с большей активностью щитовидной железы отмечается и более успешное всасывание каротина.

Учитывая, однако, тот факт, что при всасывании каротина кишечной стенкой одновременно происходит и превращение его в витамин А, нельзя исключить возможность влияния гормона щитовидной железы не только на всасывание, но и на процессы трансформации каротина в витамин А.

Значение гормона щитовидной железы для превращения каротина в витамин А изучалось в опытах *in vitro* С. Я. Капланским и Т. Я. Балаба (1946 и 1948), высказавшими предположение, что превращение каротина в витамин А может происходить в щитовидной железе при участии в качестве фермента тиреоглобулина.

С. Я. Капланский и Т. Я. Балаба считали, что под влиянием тироурацила в щитовидной железе тормозится образование тиреоглобулина и, таким образом, выпадает действие фермента, участвующего в превращении каротина. Идентичность действия на каротин тиреоглобулина и йодированного казеина привела авторов к выводу о том, что ферментативное действие обоих препаратов связано с присутствием в их молекуле группировки тироксина. Это предположение в некоторой степени было подкреплено дальнейшими исследованиями с использованием йодированных белков сыворотки крови, в которых искусственно создавалась группировка, характерная для тироксина. Инкубирование таких белков с каротином приводило к образованию соединений, спектр которых походил на спектр витамина А.

Результаты этих исследований не получили, однако, подтверждения в дальнейших работах, проведенных в других лабораториях. В частности, Кама и Гудвин (1949) высказали предположение, что С. Я. Капланский и Т. Я. Балаба при проведении спектроскопических исследований обнаруживали не витамин А, а продукты изомеризации β -каротина, дающие полосы поглощения, близкие к полосам поглощения витамина А. Надо указать, однако, что проверочные исследования Кама и Гудвин были проведены в условиях, отличающихся от условий исследований С. Я. Капанского и Т. Я. Балабы. В частности концентрация тиреоглобулина, которую они применяли, была во много раз меньше, чем концентрация его в опытах С. Я. Капанского и Т. Я. Балабы.

Наряду с уже разобранными работами, указывавшими на участие щитовидной железы в процессах превращения каротина в витамин А, накапливается все больше и больше наблюдений, свидетельствующих о том, что удаление щитовидной железы или подавление ее функции медикаментозным путем не препятствует использованию организмом каротина и превращению его в витамин А. Так, еще в 1942 г. Ремингтон и др. (Remington и др., 1942) сообщили, что каротин так же успешно излечивает ксерофтальмию у А-авитаминозных тиреоэктомированных крыс, как и витамин А.

Данные, отрицающие участие щитовидной железы в процессах превращения каротина, были получены также Визе, Мэл и Дьюилом (Wiese, Mehl и Deuel, 1948), проводившими свои исследования на А-авитаминозных крысах, у которых состояние гипотиреоза вызывалось тироурацилом, а показателем эффективности применявшихся доз каротина и витамина А являлись изменения скорости роста подопытных животных. Эти исследования показали, что малые дозы каротина и витамина А при определенных условиях опыта одинаково влияют на рост и одинаково хорошо усваиваются как крысами, находящимися в состоянии гипотиреоза, так и животными с

ненарушенной функцией щитовидной железы, даже при наличии у животных обеих групп признаков А-авитаминоза. Эта задержка в росте не была связана с непосредственным воздействием тироурацила на обмен каротина, так как даже большие дозы витамина А в отличие от тироксина не восстанавливали до нормы роста подопытных животных. Продолжительность жизни крыс, получавших А-авитаминозную диету, удлинялась при добавлении тироурацила, что до известной степени может свидетельствовать о более медленном использовании запасов витамина А в связи с уменьшением потребности в этом витамине при гипотиреозе.

Суммируя свои наблюдения, Визе и др. пришли к выводу, что гормон щитовидной железы либо совершенно не нужен для превращения каротина в витамин А, либо он проявляет свое действие в крайне малых количествах. Отсутствие прямой связи между функциональным состоянием щитовидной железы и превращением каротина в витамин А отмечается и в работе Хеймер, Маслоу и Собел (Heimer, Maslow и Sobel, 1949).

Новые пути в изучении вопроса о влиянии щитовидной железы на превращение каротина наметились после того, как была доказана возможность использования каротина при его внутривенном введении. Это позволило изучать влияние щитовидной железы на превращение каротина в витамин А вне зависимости от условий, влияющих на всасывание каротина кишечной стенкой. Вводя каротин внутривенно, ряд исследователей (Мак Гилливрей, Томпсон и Уоркер, 1956; Уоркер, 1956) показали, что удаление щитовидной железы у крыс или усиление ее функции при помощи тироксина не нарушает превращения каротина в витамин А. В отличие от этого в опытах на тиреоэктомизированных собаках не удалось обнаружить при внутривенном введении каротина превращения его в витамин А, что подчеркивает, по-видимому, значение видовых особенностей животных в процессе превращения каротина в витамин А.

В настоящее время трудно объяснить причины столь противоречивых результатов, полученных при изучении влияния функции щитовидной железы на превращение каротина в витамин А не только в опытах с животными различного вида, но и в опытах, проведенных на одном и том же виде животных (например, на крысах). В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Влияние поджелудочной железы

Указания на возможное участие поджелудочной железы в процессах превращения каротина в витамин А получены в большинстве наблюдений, проведенных над больными, страдающими сахарным диабетом [Бразер и Кертис (Brazer и

Curtis, 1949): М
наряду с повыш
чались иногда
устраивались под
тина. По-видим
обязательно со
поджелудочно
проводившие на
шими инсулин,
их крови повыш
ли бы на нару
случаях, когда
ние в крови ка
увеличением ко

Более ясные
поджелудочной
были получены
что, например,
железы, возник
к значительном
превращать кар
нижение содер
(Собел и др., 19

Влияние

Влияние на
нов гипофиза и
ко в экспериме
стракт гипофиза
и гонадотропны
тина в витамин
Owen, 1955)]. Г
ный животным
превращение и
[Кларк и Кольб

Влияние

на п

Присутствие
определенных
стимулирующее
ротина и повыш
витамина А. Эт
ные получают

Curtis, 1949); Мурилл, Хортон и др., 1941]. У таких больных наряду с повышенным содержанием каротина в крови отмечались иногда и расстройства темновой адаптации, которые устранялись под влиянием только витамина А, но не каротина. По-видимому, все же нарушения обмена каротина не обязательно сопутствуют поражениям инсулярного аппарата поджелудочной железы. Кимбл и др. (Kimble и др., 1946), проводившие наблюдения над больными диабетом, получавшими инсулин, не могли подтвердить постоянного наличия в их крови повышенных количеств каротина, которые указывали бы на нарушения превращения его в витамин А. В тех случаях, когда у больных отмечалось повышенное содержание в крови каротина, оно одновременно сопровождалось и увеличением количества витамина А.

Более ясные указания на участие инсулярного аппарата поджелудочной железы в процессах превращения каротина были получены в опытах на животных. Эти опыты показали, что, например, у крыс нарушения функции поджелудочной железы, возникающие при аллоксановом диабете, приводят к значительному уменьшению способности их кишечника превращать каротин в витамин А. С этим же связано и понижение содержания витамина А в печени таких животных (Собел и др., 1953; Розенберг и Собел, 1953).

Влияние гипофиза и гормонов надпочечников

Влияние на превращение каротина в витамин А гормонов гипофиза и надпочечников изучено недостаточно и только в экспериментальных условиях. Есть указание, что экстракт гипофиза, содержащий в своем составе тиреотропный и гонадотропный гормоны, способствует превращению каротина в витамин А [Чанда, Клафем, Оуен (Chanda, Clapham и Owen, 1955)]. Противоположное действие оказывает введенный животным (крысам) кортизон, который тормозит это превращение и уменьшает содержание в печени витамина А [Кларк и Кольберн (Clark и Colburn, 1955)].

Влияние некоторых витаминов и антибиотиков на превращение каротина в витамин А

Влияние витамина В₁₂ и некоторых антибиотиков

Присутствие в пище экспериментальных животных (крыс) определенных количеств витамина В₁₂ оказывает заметное стимулирующее влияние на образование витамина А из каротина и повышает при этом накопление в печени запасов витамина А. Это влияние на запасы отсутствует, если животные получают с пищей не каротин, а витамин А. Стимулиру-

ющее действие витамина B_{12} на превращение каротина в витамин А подавлялось, если в пищу, помимо этого витамина, добавляли пенициллин. Включение в диету, лишенную витамина А, ауреомицина одновременно с каротином значительно увеличивало запасы витамина А в печени крыс [Хай и Уилсон (High и Wilson, 1953)]. По предположению Хай (1955), различное действие, которое оказывает пенициллин и ауреомицин на превращение каротина, объясняется их неодинаковым влиянием на микрофлору кишечника, связанную с синтезом витамина B_{12} . По-видимому, влияние, которое оказывают отдельные антибиотики на превращение каротина в витамин А, находится в известной зависимости от видовых особенностей животных. Так, например, у цыплят в отличие от крыс добавление пенициллина в пищу благоприятно действует на превращение каротина в витамин А.

Влияние витаминов Е и С

Присутствие в пище наряду с каротином больших количеств токоферола тормозит превращение каротина в витамин А, что скорее всего связано с нарушением в этих условиях ферментативных процессов, регулирующих это превращение (Бири, 1955). Имеются наблюдения, которые показывают, что в крови животных (крыс) вслед за поступлением в нее каротина образуются промежуточные продукты его расщепления, которые в дальнейшем превращаются в витамин А. Образование этих продуктов, по-видимому, и подавляется большими дозами токоферола (Мак Гиливрей и Уоркер, 1958).

Влияние аскорбиновой кислоты на превращение каротина также в известной мере зависит от ее количества, поступающего с пищей. Такой вывод, например, можно сделать из тех исследований, в которых было обнаружено, что большие количества аскорбиновой кислоты тормозят использование организмом крыс каротина и превращение его в витамин А. Увеличение содержания в пище каротина снимает тормозящее влияние больших доз аскорбиновой кислоты [Мейфилд и Рем (Mayfield и Roehm, 1956)]. Имеется сходство между влиянием на превращение каротина аскорбиновой кислоты и других антиоксидантов, которые в малых дозах стимулируют, а в больших угнетают образование витамина А из каротина.

ВСАС

Почти все
изменений
часть его по
доз витамин
Некоторые
шается. На
которые можн
тамина А [Л
два пути ра
тамина по д
в витамин А
Исследов
показывают
ходит в ве
кишок у чел
но уменьш
(Althausen
флуоресцен
кишечном с
рит о быст
Скорость и
количеству
мен и Дью
Браун и др
Начало
ния витами
его молекул
и Палмер
были прове
чественного
гока, откры
большим

ГЛАВА 5

ВСАСЫВАНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА А И КАРОТИНА ИЗ ОРГАНИЗМА

ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА А

Почти весь витамин А, поступающий с пищей, без всяких изменений проходит через желудок в кишечник, где большая часть его подвергается всасыванию. Даже при приеме больших доз витамина А выделение его с калом не превышает 10—12%.

Некоторое количество витамина А в кишечнике разрушается. На это указывает обнаружение в кале веществ, которые можно идентифицировать с продуктами окисления витамина А [Ле Пейдж и Петт (Le Pag и Pett, 1941)]. Возможны два пути разрушения витамина А в организме: окисление витамина по двойным связям в эпоксид и по альдегидной группе в витамин А — кислоту (Дмитровский А. А., 1960).

Исследования при помощи флуоресцентной микроскопии показывают, что всасывание витамина А в основном происходит в верхнем отрезке тонких кишок. Резекция тонких кишок у человека и экспериментальных животных значительно уменьшает всасывание витамина А [Альтхаузен и др. (Althausen и др., 1949); Лоран и др. (Logan и др., 1956)]. Флуоресценция, обусловленная присутствием витамина А в кишечном содержимом, довольно скоро исчезает, что говорит о быстром всасывании либо разрушении витамина А. Скорость и размеры всасывания обычно пропорциональны количеству витамина А, вводимому с пищей [Рейфмен, Холлмен и Дьюил (Reifman, Hallman и Deuel, 1943); Лимлей, Браун и др. (Limley, Brown и др., 1947)].

Начало современным представлениям о путях всасывания витамина А из кишечника и об изменениях при этом его молекулы было положено наблюдениями Дреммонд, Белл и Палмер (Drummond, Bell и Palmer, 1935). Эти наблюдения были проведены на больном, у которого в результате злокачественного новообразования возникла фистула грудного протока, открывавшаяся в плевральную полость. После приема больным витамин А-спирта отмечалось появление в лимфе,

извлекавшейся из плевральной полости, эфиров данного витамина. Это указывало не только на всасывание витамина А по лимфатическим путям, но и на процессы эстерификации витамина при прохождении его через кишечную стенку. Переход витамина А в лимфу больного с явлениями хилурии отмечал также Степп (см. Stepp, Kühnau и Schröder, 1939). Отсутствие витамина А в крови ребенка, страдавшего закупоркой грудного протока, также указывает на переход витамина А в кровь из лимфы [Грибец и Кеноф (Gribetz и Canof, 1951)]. В экспериментальных условиях всасывание витамина А по лимфатическим путям наблюдали Поппер и Волк (Popper и Volk, 1944), обнаружившие вскоре после введения крысам витамина А характерную для этого витамина люминесценцию в лимфатических сосудах стенки тонких кишок.

При всасывании в кишечнике масляного раствора эфира витамина А его молекула последовательно подвергается следующим превращениям: гидролизу эфира витамина А с образованием витамин А-спирта, диспергированию при помощи желчных кислот, всасыванию и реэстерификации в кишечных ворсинках (Иден и Селлерс, 1950) с последующим поступлением эфиров витамина А по лимфатическим путям (через грудной проток) в общий ток кровообращения. Возможно, однако, что часть витамина А поступает из кишечника и по системе воротной вены.

У человека максимальная концентрация эфиров витамина А в сыворотке наблюдается обычно через 3 часа после начала всасывания. В хиломикронах витамин А-спирт и его эфиры обнаруживаются в очень незначительных количествах, на основании чего можно сделать вывод, что механизм переноса витамина А сывороткой крови отличается от путей переноса триглицеридов, которые входят в комплекс хиломикронов [Кринский, Корнуелл и Онлей (Krinsky, Cornwell и Onley, 1958)].

Эфиры витамина А поступают из крови в печень, образуя запасы витамина А. Из печени витамин А вновь поступает в кровь, но уже в виде витамин А-спирта.

Гидролиз эфиров витамина А осуществляется главным образом ферментами (эстеразами) поджелудочной железы, а также кишечного сока.

Желчные кислоты способствуют, по видимому, не только диспергированию витамина А и каротина, но и препятствуют их окислению в кишечном содержимом [Бернхард и Ритцел (Bernhard и Ritzel, 1953)]. Необходимость участия желчных кислот в процессе всасывания витамина А и каротина подтверждается почти полным прекращением поступления его через кишечник у больных, страдающих закупоркой желчных путей, а у грудных детей при врожденной атрезии желчного

протока. У крыс прекращение доступа желчи в двенадцатиперстную кишку полностью нарушает всасывание каротина. Всасывание витамина А при этом значительно снижается и составляет у крыс с фистулой желчного протока 0,3—1,6% по сравнению с 50—60% у нормальных животных [Бернхард, Ритцел и Штейнер (Bernhard, Ritzel и Steiner, 1954)]. Развитие у крыс экспериментальной желтухи также уменьшает всасывание витамина А (Гревс и Шмидт, 1936).

Заслуживает внимания тот факт, что при заболеваниях печени с нарушениями выделения желчи введение больным с пищей желчных кислот не всегда улучшает всасывание витамина А [Адлесберг, Канн, Маурер и др. (Adlesberg, Kann, Maurer и др., 1948)]. Сходные наблюдения имеются и в отношении экспериментальных животных (крыс и собак) с фистулой желчного пузыря [Кейсер, Хасси, Эллис (Kaser, Hussey и Ellis, 1958)]. Помимо образования растворимых комплексов витамина А и каротина с желчными кислотами, возможен, по-видимому, и другой механизм всасывания витамина А. Как предполагает Г. В. Троицкий (1951), в процессе всасывания жиров происходит диспергирование каротина и витамина А, в результате чего оба вещества переходят в водно-коллоидный раствор с образованием частиц размером от 40 до 100 мμ, которые могут самостоятельно проходить через кишечную стенку, пропускающую коллоидные частицы размером до 500 мμ. Правильность подобного предположения подтверждается всасыванием водорастворимых препаратов витамина А при заболеваниях печени, сопровождающихся прекращением поступления желчных кислот в кишечник.

При нормальных условиях поступления желчи в кишечник такие эмульгирующие агенты, как лецитин, не оказывают влияния на всасывание витамина А. Однако при заболевании спру и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением всасывания витамина А, добавление в пищу лецитина повышает это всасывание до нормальных пределов (Адлесберг и Сobotка, 1943).

Наступающая после всасывания в ворсинках кишечника реэстерификация витамина А протекает, по-видимому, с избирательным использованием определенных жирных кислот [Грей, Хикман и Броун (Gray, Hickman и Brown, 1940)], в частности высокомолекулярных [Махадеван, Кришнамурти, Гангули (Mahadevan, Krishnamurthy, Ganguly, 1959)].

Успешность всасывания витамина А определяется накоплением его запасов в печени и изменениями содержания его в крови.

Наблюдения над здоровыми людьми и исследования на животных не обнаружили существенных различий между скоростью и полнотой всасывания витамина А в виде вита-

мин А-спирта и ацетата витамина А. Несколько меньший подъем содержания витамина А в крови наблюдается при нагрузке натуральными эфирами этого витамина [Поппер, Стейгманн и Диневич (Popper, Steigmann и Dypiewicz, 1950); Вик и Севин (Week и Sevigne, 1950)]. Различия во всасывании отдельных форм витамина А проявляются в основном при некоторых заболеваниях, особенно при заболевании поджелудочной железы. По некоторым данным, как у людей, так и у животных наиболее успешно всасывается пальмитат витамина А (Рихерт и Вебер, 1957).

Влияние состава пищи на всасывание витамина А

Поступление с пищей больших количеств витамина А не оказывает, по-видимому, влияния на его последующее всасывание. В частности, в целом ряде хорошо изученных случаев гипервитаминоза А у людей наблюдалось обычное всасывание витамина А, несмотря на значительное накопление этого витамина в печени и других органах и тканях.

Белковая часть пищи не оказывает существенного влияния на всасывание витамина А. У животных (крыс) значительные колебания в содержании белка в пище (в пределах от 9 до 36%) мало отражаются на всасывании витамина А и образовании его запасов в организме (Дай, Бетман и Портер, 1945).

Учитывая растворимость витамина А в жирах, интересно выяснить влияние, которое оказывает на всасывание этого витамина жировая часть пищи. Исследования, проведенные на животных, показывают, что наличие в пище жиров является совершенно необходимым условием для всасывания каротина. Исключение из пищи жиров значительно снижает также и всасывание витамина А, которое может быть восстановлено до нормальных пределов при включении в пищу 5% жиров. Дальнейшее увеличение содержания жира в пище (до 10—25%) не влечет за собой усиления всасывания витамина А [Мельдер и Келли (Muelder и Kelly, 1942)].

Различное влияние, которое оказывают отдельные жиры на всасывание витамина А, связано, возможно, с тем, что эти жиры вызывают неодинаковое по интенсивности выделение желчи [Бомсков и Руф (Bomskov и Ruf, 1940)]. Помимо этого, различное влияние жиров может зависеть от присутствия в них веществ, стабилизирующих или, наоборот, разрушающих витамин А в процессе переваривания пищи.

Витамин А устойчив в растительных маслах, особенно в подсолнечном масле, подсолнечном саломасе и маргарине. Высокой устойчивостью витамин А обладает в комбижире, удовлетворительной — в топленом и сладкосливочных маслах и быстро разрушается в говяжьем сале и лярде (В. А. Де-вятнин и И. А. Солункина, 1955 и 1956).

Витамин А и каротин полностью растворимы в минеральных маслах (например, в вазелиновом), не всасывающихся в кишечнике и применяющихся в некоторых случаях в качестве послабляющих средств. Поэтому при одновременном приеме с такими маслами витамина А и каротина последние вместе с минеральными маслами выделяются с калом, не всасываясь в желудочно-кишечном тракте. В то же время раздельное введение минеральных масел и витамина А не отражается на его всасывании.

На всасывание витамина А, растворенного в некоторых жирах, оказывают влияние и возрастные особенности организма. Так, в первые месяцы жизни грудные дети не могут усваивать в достаточных количествах витамина А из таких источников, как, например, тресковый жир.

При оценке влияния состава пищи на всасывание витамина А следует принять во внимание, что в некоторых пищевых продуктах содержатся соединения невыясненной пока природы, способствующие лучшему всасыванию и использованию витамина А организмом животных и человека. Вещества с таким действием обнаружены в концентратах рыбных отходов, дрожжах, ацетоновом экстракте икры сельдей и печени. Усвоению витамина А способствуют также лецитины сои, антиоксиданты и флавоноиды. Многие из этих веществ, а также отдельные растительные пигменты, люцерна и ряд других растительных продуктов способствуют лучшему всасыванию каротина и более полному превращению его в витамин А.

Всасывание эмульгированных и воднодисперсных препаратов витамина А

Эмульгированные и воднодисперсные растворы витамина А всасываются обычно успешнее, чем масляные растворы этого витамина.

У экспериментальных животных (крыс), получающих воднодисперсные растворы витамина А, он проходит через кишечную стенку и накапливается в печени в значительно больших количествах, чем при введении его в виде масляных растворов (Собел и др., 1948; Поппер и Волк, 1948). При этом наблюдаются и меньшие потери витамина А с калом. Всасывание воднодисперсных растворов не зависит от того, в какой форме вводится витамин А — в виде спирта или эфира. Тонко диспергированный эфир так же хорошо всасывается, как и тонко диспергированный витамин А-спирт, и в обоих случаях воднодисперсные растворы лучше всасываются, чем соответствующие формы витамина А в масле. Лучшее всасывание витамина А в виде эмульгированных растворов позволяет для получения одного и того же биологиче-

ского эффекта применять меньшие количества витамина А по сравнению с теми количествами, которые необходимы при использовании витамина А, растворенного в масле (А. А. Дмитриевский, 1956).

У детей витамин А из трескового жира, эмульгированного в молоке, усваивается лучше, чем такое же количество витамина А, находящегося в обычном тресковом жире (Люис, Боданский и др., 1947). У грудных детей, получавших витамин А с гомогенизированным маслом, также наблюдалось лучшее усвоение витамина и меньшее выделение его с калом по сравнению с детьми, получающими витамин А с обычным маслом. Выделение витамина А с калом составляло в первом случае 8,7%, а во втором — 23,2% [Люис, Колен и Мессина (Lewis, Colan и Messina, 1950)].

В качестве возможных путей всасывания воднодисперсных растворов витамина А указывают на систему воротной вены. Подробная сводка значительного числа работ, посвященных сравнительному изучению эффективности применения воднодисперсных и масляных растворов витамина А в условиях здорового и больного организма, составлена Собелом (1952).

Влияние функционального состояния желудочно-кишечного тракта на всасывание витамина А

Процесс пищеварения стимулирует всасывание витамина А. Такой вывод можно сделать из наблюдений, указывающих, что прием витамина А натощак без последующего приема пищи сопровождается менее интенсивным всасыванием витамина по сравнению с всасыванием у людей, получающих пищу через некоторое время (2 часа) после приема витамина [Менделофф (Mendeloff, 1953); Хиллмен и Бекер (Hillman и Becker, 1957)]. Показателем интенсивности всасывания витамина А является изменение его содержания в крови. Особенно повышается усвоение витамина А после приема с пищей жиров. Ускорение всасывания витамина А в ответ на прием пищи отмечено также у больных после гастрэктомии и, что особенно интересно, у здоровых людей в условиях мнимого кормления. Введение витамина А натощак непосредственно в двенадцатиперстную кишку не сопровождалось заметным его всасыванием. Повторное введение в тех же условиях, но с последующим приемом пищи вызвало обычный подъем содержания витамина А в крови.

Атропин оказывает тормозящее влияние на моторику и секреторные процессы в желудочно-кишечном тракте, поэтому определенный интерес представляло изучение воздействия атропина на всасывание витамина А. Результаты наблюдений в этом направлении неоднородны. В то время как в исследованиях, проведенных Менделоффом, стимулирующее

влияние приема пищи на всасывание витамина А не могло быть заторможено парентеральным введением атропина, результаты экспериментов других авторов [Ингельфингер и др. (Ingelfinger и др., 1943)] говорили о том, что введение атропина людям заметно уменьшает всасывание витамина А. Способность атропина тормозить всасывание витамина А подтверждают и опыты на животных. Антагонист атропина неостигмин увеличивал в этих опытах содержание витамина А в кишечной стенке и одновременно уменьшал его концентрацию в кишечном содержимом (Поппер и Волк, 1944).

Опыты, проведенные на животных, подтвердили также и стимулирующее влияние приемов пищи на всасывание каротина [Фрепс (Fraps, 1946)].

Влияние ферментов поджелудочной железы на всасывание витамина А

Влияние ферментов поджелудочной железы на всасывание витамина А с особенной ясностью проявляется у здоровых детей в возрасте до года. Как известно, витамин А всасывается в форме спирта. В возрасте до 6 месяцев имеет место, по-видимому, недостаток ферментов поджелудочной железы, гидролизующих эфиры витамина А и превращающих их в витамин А-спирт. Поэтому при введении детям этого возраста витамина А в форме спирта наблюдается более интенсивное всасывание витамина и в результате этого больший подъем содержания его в крови, чем при введении эфира витамина А. Такое различие во всасывании наблюдается даже и в тех случаях, когда обе формы витамина А вводятся в виде воднодисперсных растворов. В возрасте между 6 месяцами и годом способность к гидролизу эфиров витамина А увеличивается, и у детей после года эта способность выражена в такой же степени, как и у взрослых (Каган, 1953).

Нарушение всасывания эфиров витамина А наблюдается также у детей различного возраста, страдающих фиброкистозом поджелудочной железы. Это связано с недостатком при указанном заболевании ферментов поджелудочной железы, гидролизующих эфиры витамина А. Способность усваивать витамин А-спирт при этом сохраняется. Всасывание эфиров витамина А у таких больных может быть восстановлено при введении панкреатина.

Значение ферментов поджелудочной железы для всасывания эфиров витамина А подтверждено и в опытах на животных (собаках), у которых нарушение внешней секреции поджелудочной железы вызывалось наложением лигатуры на ее выводной проток. При введении таким животным препаратов поджелудочной железы улучшалось усвоение эфи-

ров витамина А, однако нормального уровня оно не достигало (Каган, 1953).

В свою очередь витамин А может оказывать влияние на внешнюю секрецию поджелудочной железы (Херфорт (Herfort, 1938)).

Нарушение всасывания витамина А как в форме спирта, так и в виде эфира наблюдается и при целиакии [Мей и Лоу (May и Lowe, 1948)].

ВСАСЫВАНИЕ КАРОТИНА

Всасывание каротина при поступлении его с пищей хотя и подчинено тем же закономерностям, что и усвоение витамина А, тем не менее имеет ряд существенных особенностей. Основное различие заключается в том, что часть каротина в процессе всасывания и прохождения через кишечную стенку превращается в витамин А.

У отдельных видов млекопитающих судьба каротиноидов, поступивших в кишечник с пищей, неодинакова и не все каротиноиды в одной и той же степени всасываются кишечной стенкой.

Из всех млекопитающих в основном лишь человек способен к неизбирательному всасыванию каротиноидов. В результате этого состав каротиноидов в крови и тканях человека отражает в значительной мере состав и соотношения их в пище.

Другая группа млекопитающих, главным образом крупный рогатый скот, способна усваивать преимущественно лишь каротины и в первую очередь β -каротин, циркулирующий в больших количествах в крови и откладывающийся в органах и тканях. Наличие каротина в крови и в тканях человека, рогатого скота и некоторых других млекопитающих свидетельствует о том, что не весь каротин, поглощенный кишечной стенкой, превращается в ней в витамин А.

Существует еще третья группа млекопитающих, в организме которых каротиноиды и каротин либо отсутствуют полностью, либо содержатся в виде следов. Отсутствие каротиноидов может быть расценено как результат интенсивного превращения каротина в витамин А в кишечной стенке. К этой группе млекопитающих относятся такие животные, как крысы, кролики, морские свинки, а также козы и др. В какой мере каротин, прошедший в неизмененном виде через кишечную стенку, может быть в дальнейшем использован организмом — остается пока невыясненным.

Наблюдения над людьми и опыты на животных показали, что далеко не весь каротин, содержащийся в пище, всасывается в кишечнике. Большая часть его в неизмененном виде

может быть обнаружена в кале. Размеры всасывания каротина определяют по разнице между количеством каротина, содержащимся в пище и выделенным с калом, а процент всасывания выражается отношением количества всосавшегося каротина к каротину пищи, умноженному на 100. Определенный этим путем процент всасывания каротина не отражает, однако, количество действительно всосавшегося каротина, так как при подобном расчете не принимаются во внимание не поддающиеся учету количества каротина, окислившиеся в кишечнике и не усвоенные организмом. С учетом этих последних процент действительно всосавшегося каротина оказался бы еще меньше обычно рассчитываемых величин.

При определении всасывания каротина необходимо помнить, что в кале, помимо каротина, часто содержатся желтые пигменты, не относящиеся к каротинам, но, подобно им, дающие положительную реакцию Карра-Прайса. Наряду с такими пигментами и неусвоенным каротином пищи в кале человека были обнаружены некоторые количества «эндогенного» каротина, экскретируемого через кишечник. Специфическая природа этого каротина подтверждена методом хроматографического анализа. У здорового человека в сутки выделяется до 250 γ «эндогенного» каротина (Фудзита, Кавагучи и Кимура, 1957).

Для определения провитаминных свойств отдельных источников каротина часто пользуются понятием «биологическая ценность каротина». Это понятие, предложенное Гутгенгеймом, представляет условную величину, которая получается при умножении на 100 отношения А-витаминной активности пищи, установленной путем биологических испытаний и выраженной в международных единицах, к содержанию в этой же пище каротина, определенному химически и выраженному в тех же единицах.

Высокая биологическая ценность каротина часто может сопровождаться значительным выделением его с калом и, наоборот, при низкой биологической ценности содержание каротина в кале может быть невелико. Причины подобных несовпадений неясны и требуют специального изучения.

Влияние состава пищи на всасывание каротина

Всасывание каротина в значительной степени зависит от вида основных источников каротина в пище — растительных продуктов и способов их кулинарной обработки.

Каротин, содержащийся в шпинате, усваивается обычно лучше, чем каротин из моркови [Эриксен и Хейгаард (Erikсен и Høygaard, 1941)]. Однако степень всасывания каротина

определяется, как уже указывалось, не только видом продукта, но и характером его кулинарной обработки. Например, Крейла и Виртанен (Virtanen и Kreula, 1941; Kreula, 1947) нашли, что при введении с пищей мелконатертой моркови с калом выделяется около 80% содержащегося в ней каротина, а при введении крупнонатертой — 95%. Добавление к мелконатертой моркови оливкового масла уменьшает выделение каротина с калом до 30—50%. При двукратном приеме моркови в масле наблюдается более высокое всасывание каротина, чем при однократном приеме всей порции моркови. Наиболее полная экстракция каротина из моркови (до 80%) достигается при нагревании моркови с жиром при температуре 82—87° в течение часа. Усвояемость такого каротина достигает у людей 40—50% (А. И. Золотова, 1958). При введении каротина в масляных растворах всасывание его повышается с увеличением содержания каротина в растворах (П. С. Недайвоз, 1938).

Из сушеных овощей каротин всасывается хуже, чем из свежих. Данные о том, что каротин, находящийся в морковном соке, усваивается лучше, чем каротин из свежей моркови, очевидно, не вполне достоверны [Каллисон и Омент-Келлис (Callison и Oment-Keiles, 1947)].

Варка моркови и шпината несколько повышает процент использования содержащегося в них каротина, хотя отдельные авторы отмечают, что варка имеет в данном случае меньшее значение, чем тщательное измельчение продукта или добавление к нему масла даже при введении моркови в сыром виде. Имеются, однако, данные, указывающие, что организм человека с одинаковой эффективностью усваивает каротин из сырой и вареной моркови. Хорошо всасывается каротин, содержащийся в сладком картофеле — батате [Джеймс и Холлингер (James и Hollinger, 1954)].

Следует отметить наблюдения, указывающие на высокую усвояемость каротина (до 60%) у грудных детей, получавших наряду с молоком морковное пюре [Кюблер (Kübler, 1959)].

Данные об усвояемости каротина из различных источников в зависимости от способов кулинарной обработки овощей приведены в таблице 11.

На всасывание каротина оказывает, по-видимому, влияние и присутствие в пище других каротиноидов, таких, например, как ксантофилл, хлорофилл и др. Однако результаты имеющихся в этом отношении наблюдений неоднородны. Наряду с исследованиями, указывающими, что присутствие в пище ксантофилла и хлорофилла тормозит всасывание каротина [Кеммерер и др. (Kemmerer и др., 1947)], имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что ксантофилл предохраняет каротин и витамин А от разрушения в кишечнике

Масляные растворы каротина, %	способ приготовления
-------------------------------	----------------------

28	Порошок и
43	шеный м
67	Сырая прот
	Вареная пр
34	Пюре . .
	Сырая . .
41	Вареная .
	Сырая, тон
	тертая .
	Сырая, гру
	тертая .
45	Вареная .
46	Вареная пр
	Сырая пр
	через оч
60	кое сито
	Сырая .
	Вареная
	Сырая, п
	через оч
	кое сит
	Сырая, св
	тертая
	Сырая,
	натертая
	Вареная,
	нарезанн
	биками
	Вареная,
	нарезанн
	биками
	Вареная,
	нарезанн
	биками

Таблица 11

Выделение каротина у человека при введении масляного раствора каротина и в зависимости от вида овощей и способа их кулинарной обработки (из Кюблера, 1959)

Масля- ные раство- ры ка- ротина, % выделе- ния	Морковь		Другие овощи		Автор
	способ приготовления	% выделе- ния	способ пригото- вления	% вы- деления	
	Грудные дети				
28	Порошок из су- шеной моркови	50			Хеймани, 1936
43 ¹	Сырая протертая	70 ¹	Шпинат сырой	65 ¹	Уис, 1940
67	Вареная протертая	97 ¹	Шпинат вареный	93 ¹	Ван-Цебен, 1949
34 ¹	Пюре	40,2			Синиос, 1949 Кюблер, 1959
	Взрослые				
	Сырая	18	Шпинат вареный	48	Уильсон и др., 1937
			Шпинат вареный с жиром	11	Экелен и др., 1937
41	Вареная	99	Шпинат вареный Шпинат вареный с жиром	94 95	Крейла и Вир- танен, 1939
	Сырая, тонко на- тертая	79			Уис, 1940
	Сырая, грубо на- тертая	98			Вагнер, 1940
	Вареная	97			
45 ¹	Вареная протертая	53 ¹	Шпинат вареный	68 ¹	Виртанен, 1941
46 ¹	Сырая протертая через очень мел- кое сито	81			Уолд и др., 1941
60	Сырая	99	Шпинат сырой	55	Эриксен и др., 1941
	Вареная	81	Шпинат вареный	42	
	Сырая, протертая через очень мел- кое сито	90			Крейла, 1947
	Сырая, свежее на- тертая	87 ¹	Шпинатное пюре, свежее	95 ¹	Леонарди, 1947
	Сырая, лежалая, натертая	96 ¹	Пюре из сухого шпината	93 ¹	
	Вареная, свежая, нарезанная ку- биками	91 ¹	То же с маслом	93	
	Вареная, лежалая, нарезанная ку- биками	97			
	Вареная, свежая, нарезанная ку- биками с маслом	87			

Масля- ные раство- ры ка- ротина, % выделе- ния	Морковь		Другие овощи		Автор
	способ приготовления	% выделе- ния	способ приго- товления	% вы- деления	
26	Вареная, лежалая, нарезанная ку- биками с мас- лом	96	Шпинатное пюре, консервирован- ное	59	Хюм и Кребс, 1949
	Консервирован- ная, нарезанная кусочками	76			
	Консервирован- ная в виде пюре	75	Шпинат гомогени- зированный . . .	57	
	Гомогенизирован- ная	44	Капуста сушеная	{ 59 73	
	Пюре с жиром консервирован- ное	67			Крейла, 1950
	Сырая, мелко на- тертая	90			
	Сырая, мелко на- тертая с жиром	90			
	Сырая, мелко на- тертая с 20% масла	58			
	Порошок из суше- ной моркови	99			
	Сырая, свежая, на- тертая	59 ¹			
	Сырая лежалая, натертая	57 ¹			
	Крупка из суше- ной моркови . . .	63 ¹			
	Порошок из су- шеной моркови	45 ¹	Бататы вареные	54	Джемс и др., 1954

¹ По расчетам авторов.

(Шерман, 1947). Такое различие в результатах опытов, возможно, зависит от неодинаковых количественных соотношений изучавшихся пигментов в пище. Имеются, например, указания, что малые дозы ликопина предохраняют каротин от разрушения и тем самым способствуют его всасыванию. Большие дозы в отличие от этого не эффективны. Не исключена возможность, что наблюдавшееся отдельными исследователями защитное влияние ксантофилла и ликопина на

всасывание каротина связано с тем, что и ксантофилл, и ликопин подвергаются в кишечнике частичному разрушению неспецифически действующими энзимами, благодаря чему предохраняются от окисления и соответствующие количества витамина А и каротина (Хай и Дей, 1952).

По вопросу о влиянии минерального состава пищи на всасывание каротина имеются лишь единичные наблюдения, не дающие возможности прийти к каким-либо выводам. По наблюдениям некоторых авторов, количество фосфора и кальция в пище оказывают влияние на всасывание каротина, содержание его в крови и накопление в печени витамина А. При одном и том же содержании каротина в пище уменьшение количества в ней фосфора повышало уровень каротина в крови при меньшем накоплении в печени витамина А. Опыты с подобными результатами проведены на телятах и крысах [Клостерман, Болин и др. (Klosterman, Bolin и др., 1952)]. В более поздних исследованиях на крысах подобное влияние не обнаруживалось, либо наблюдавшиеся различия во всасывании каротина были статистически недостоверны.

Известное действие на всасывание каротина оказывает качественный состав белков пищи. Так, лучшее усвоение каротина, судя по выделению его с калом, наблюдалось в тех случаях, когда в состав пищи животных (крыс), помимо постного мяса, включался и молочный порошок. В других опытах, проведенных также на молодых растущих крысах, каротин лучше использовался в тех случаях, когда источником белка в пище служил казеин, хуже — при использовании лактальбумина и клейковины (Джеймс и Элжинди, 1953). Улучшение всасывания каротина и его более эффективное использование наблюдалось и при дополнительном включении казеина и овальбумина в зерновой рацион крыс (Тарьян, 1958). У птиц усвоение каротина и накопление в печени витамина А повышались при увеличении содержания в диете рыбной муки (О. Н. Маслиева, 1951).

Влияние жиров пищи

Присутствие в пище жиров является необходимым условием для всасывания каротина. По некоторым наблюдениям, всасывание каротина находится в прямой зависимости от усвоения жиров (Уэнгер, Кирснер и Пальмер, 1957).

Еще в исследованиях Дайер, Кей и Каверд (Dyer, Key и Coward, 1934), а также Лис и др. (Lease и др., 1939) было обращено внимание, что усвояемость и биологическая ценность каротина оказывались неодинаковыми при растворении его в различных жирах. Впрочем, неоднородные результаты получаются иногда и при изучении всасывания кароти-

на, растворенного в одном и том же жире [Ласбурри и Гринвуд (Lathburry и Greenwood, 1934)]. Такая неоднородность результатов может зависеть от ряда причин: 1) различного физиологического состояния подопытных животных; 2) различий в выборе критериев усвояемости (интенсивность роста, накопление в печени витамина А, выделение каротина с калом и др.); 3) разной степени точности применявшихся методов определения каротина в пищевых продуктах и кале; 4) разного состава экспериментальных диет; 5) качественных отличий испытывавшихся образцов жира (степень свежести, изменения, связанные с хранением, и, что особенно важно, различия в составе жира, особенно, если исследованию подвергаются такие жиры, как, например, маргарин).

В ряде опытов, проведенных на животных (крысах), было найдено, что наиболее успешное всасывание каротина и последующее превращение его в витамин А наблюдаются при введении каротина не со сливочным, а с хлопковым или соевым маслом.

В то же время у людей лучше всасывается каротин, растворенный в сливочном, а не в хлопковом масле. Всасывание каротина в присутствии хлопкового масла у человека повышалось при добавлении к маслу лецитина или желчных кислот (Адлесберг, Канн, Маурер и др., 1948).

Благоприятное влияние лецитина на всасывание каротина установлено и в опытах на животных. В присутствии лецитина сои каротин так же хорошо усваивается у крыс, как и витамин А [Сланец и Шарф (Slanetz и Scharf, 1943)].

Возможно, что повышенная активность каротина в присутствии лецитина сои связана с наличием в последней примеси каротиноидов [Геррент и Томпсон (Guerrant и Thompson, 1952)]. Весьма вероятно, что благоприятное влияние фосфатидов сои на всасывание каротина объясняется присутствием в сое некоторых количеств токоферолов [Енсен, Хикман и Харрис (Jensen, Hickman и Harris, 1943)].

Причины различного влияния отдельных жиров на всасывание каротина еще не ясны. Здесь, по-видимому, может проявиться действие таких факторов, как различный химический состав жиров, наличие в них веществ, разрушающих или, наоборот, предохраняющих каротин от разрушения, неодинаковое влияние различных жиров на желчевыделительную функцию печени и др.

В поисках причин различного всасывания каротина, растворенного в отдельных жирах, было обращено внимание на неодинаковую степень растворимости в них каротина. Следует отметить, что вопреки обычным представлениям каротин не очень легко растворяется в жирах, и в таком жире, как, например, арахисовое масло, трудно добиться концент-

рации каротина выше 0,1% (1 мг в 1 г). Концентрация каротина в сливочном масле также обычно значительно ниже предела насыщения. В отличие от этого в моркови при общем содержании каротина 12 мг% и жира 0,4% в 1 г жира содержится 3% каротина, иными словами, в 30 раз больше, чем в арахисовом масле (0,1%). Такой высокой концентрацией объясняется тенденция каротина к кристаллизации из жировых экстрактов моркови (см. Мур, 1957).

Как показывают, однако, наблюдения, та или иная степень растворимости каротина в масле еще не определяет его биологической ценности. Так, в льняном масле каротин растворяется хуже, чем в других растительных маслах (оливковом, арахисовом и др.), но тем не менее в этом случае он обладает большей биологической активностью (см. В. С. Тонгур, 1952).

Различное влияние на усвоение каротина могут оказать не только отдельные жиры в целом, но и составные части одного и того же жира. Так, например, у животных (крыс) лучшее усвоение каротина из моркови наблюдалось в тех случаях, когда в состав пищи входили жидкие, а не плотные фракции жирных кислот, выделенных из сливочного масла [Броун и Блур (Brown и Bloor, 1945)].

Особо следует отметить влияние высоконепредельных жирных кислот на всасывание каротина. В опытах на крысах всасывание каротина, растворенного в маргарине, значительно усиливалось при добавлении к нему линоленовой кислоты (Бомсков и Руф, 1940). Однако какой-либо закономерности между интенсивностью усвоения каротина, растворенного в различных жирах, и содержанием в этих жирах ненасыщенных жирных кислот установить не удастся. Так, например, при одинаковой биологической ценности каротина, растворенного в оливковом и кокосовом маслах, их йодные числа, по которым можно судить о содержании ненасыщенных жирных кислот, отличаются между собой. В то же время при одинаковых йодных числах каротин, растворенный в хлопковом масле, значительно превосходит по биологической ценности каротин в кунжутном масле.

Составными частями жиров, оказывающих разрушающее влияние на каротин и витамин А, могут явиться продукты прогоркания жира, в частности перекиси, образующиеся при окислении ненасыщенных жирных кислот. Возможно, однако, что окисление каротина возникает в результате воздействия не самих перекисей, а промежуточных продуктов окисления жирных кислот [Лис, Лис, Вебер и Стинбок, Самнер (Sumner, 1942)].

Соединения, возникающие при прогоркании жира и действующие разрушающе на витамин А, не могут быть удалены из жира путем дистилляции паром и экстрагированием

спиртом. Их действие снижается при нагревании жира, при котором уменьшается также и его перекисное число. Добавление к прогорклому жиру аскорбиновой кислоты, гидрохинона, этил-галлата и других соединений не устраняет разрушающего действия такого жира на витамин А. При введении витамина А через 4 часа после принятия пищи, содержащей прогорклый жир, разрушения витамина А не происходит, так как за это время перекисные соединения, имевшиеся в жире, уже покидают желудок [Бурр и Барнес (Burr и Barnes, 1943)]. Окислительному разрушению каротина могут способствовать ферменты типа липооксидаз, содержащиеся в растительных [Самнер и Дунс (Sumner и Dounce, 1937)] и животных тканях [Хове (Howe, 1943)]. Подобная каротин-оксидаза была выделена Хове из слизистой желудка и тонких кишок у крыс. Больше ее содержалось в слизистой желудка.

Влияние токоферолов и синтетических антиокислителей на всасывание каротина и превращение его в витамин А

Олкович и Меттилл (Olcovitch и Mattill, 1931) являются авторами первой работы, положившей начало изучению группы веществ, способных предохранить и каротин, и витамин А от окислительного разрушения. Они указали на возможность повышения стабильности каротина, растворенного в таких нестойких растворителях, как этил-олеат и др., путем добавления к ним в качестве антиоксиданта гидрохинона. В дальнейшем вопрос о предохранении каротина и витамина А от разрушения в желудочно-кишечном тракте стал рассматриваться преимущественно в связи с присутствием в жирах пищи таких естественных антиоксидантов, какими являются токоферолы.

По данным Гуггенхейм (Guggenheim, 1944), биологическая активность каротина, растворенного в различных жирах, находится в определенной зависимости от количества, содержащегося в них токоферола. Однако такая зависимость наблюдается не всегда. Так, например, кристаллический каротин, растворенный в кунжутном масле, несмотря на относительно небольшое содержание в нем токоферола, усваивался лучше, чем каротин, растворенный в соевом или другом масле с большим содержанием токоферола.

Мур (1940) первый указал на то, что присутствие в диете витамина Е (α -токоферола) может способствовать лучшему всасыванию и повышению накопления в печени животных витамина А. Позднее Мур и Шерман (1951) обнаружили, что при наличии в пище крыс одних и тех же количеств витамина А запасы последнего в печени увеличиваются при соответствующем увеличении содержания в пище токоферола. В связи с тем что токоферол, так же как гидрохинон

и ряд других гидроароматических соединений, предохраняет витамин А от окисления в масляных растворах, было высказано предположение, что на подобном антиоксидативном действии основан и так называемый синергизм витаминов А и Е в организме (Девис и Мур, 1941).

Особенно подробно защитное действие токоферолов в отношении витамина А и каротина было изучено Хикманн, Кели и Харрис (Hickman, Kaley и Haggis, 1944, 1944a). При этом было обнаружено, что витамин Е, представлявший смесь токоферолов, удлиняет продолжительность жизни животных, находящихся на диете, лишенной витамина А. В еще большей степени токоферолы оказывают воздействие на усвоение организмом каротина, причем в этом отношении между токоферолом и каротином существуют определенные количественные взаимоотношения. При наличии в пище крыс малых или умеренных количеств каротина содержание в ней токоферола не должно превышать 1 мг в сутки [Бернс, Хауге и др. (Burns, Haugе и др., 1951)]. Большие количества токоферола в этом случае либо не оказывают никакого влияния, либо даже тормозят усвоение каротина. Запасы витамина А в печени значительно уменьшаются, если с небольшими количествами каротина вводить от 5 до 10 мг токоферола [Свик и Бауман (Swick и Bauman, 1952)]. Такое же действие оказывают и некоторые другие растворимые в жирах антиоксиданты (октилгидрохинон и др.). Возможно, что избыток этих антиоксидантов, так же как и избыток токоферола, нарушает в кишечнике ферментативные процессы, регулирующие превращение каротина в витамин А [Хай, Вудс и Вилсон (High, Woods и Wilson, 1952)]. При значительном увеличении содержания каротина в пище для лучшего его использования необходимо одновременно увеличить количество в пище и токоферола. Таким же действием, как α -токоферол, обладают и его гомологи β - и γ -токоферолы. Смесь этих токоферолов более активна, чем каждый из них в отдельности. Свободные формы токоферолов активнее, чем их эфиры.

Аскорбиновая кислота усиливает защитное действие токоферолов.

Добавление к пищевым продуктам синтетических соединений типа антиоксидантов не только предохраняет каротин от разрушения при хранении продуктов, но оказывает на него, по-видимому, защитное действие и в кишечнике. У животных (телят), получавших корм с добавлением некоторых антиоксидантов (N, N'-дифенил-пара-фенилендиамин и др.), отмечалась более высокая концентрация каротина в крови и большее накопление в печени витамина А [Руссо, Итон и др. (Rousseau, Eaton и др., 1956)]. Такое же влияние на запасы витамина А в печени отмечается при добавлении в пищу метиленовой сини.

Токоферолы оказывают свое защитное действие чисто химическим путем непосредственно в самом кишечнике и только лишь при одновременном введении их с каротином или витамином А. Местный характер взаимодействия объясняет и тот факт, что чередующееся введение токоферола и витамина А вызывает у животных меньшую прибавку в весе по сравнению с прибавкой при их совместном введении.

Механизм действия токоферолов и других антиоксидантов окончательно еще не расшифрован, и трудно пока сказать, заключается ли оно в подавлении деятельности фермента типа липооксидазы или в предохранении от химического окисления самого каротина. Возможно, что токоферол, а в отдельных случаях и лецитин могут действовать как ингибиторы липооксидазы. Кроме того, α -токоферол может ослаблять окисление растворов каротина атмосферным кислородом. В результате местного «сберегающего» действия токоферолов на каротин в кишечнике не только усиливается его всасывание, но и увеличивается содержание каротина в кале, что может иногда ошибочно расцениваться как результат нарушенного усвоения. Последнее лишний раз подчеркивает, что одно лишь определение содержания каротина в кале является недостаточным для оценки степени усвоения каротина.

Синергизм в действии витаминов А и Е отчетливо установлен в опытах на крысах и не имеет пока достаточных подтверждений на клиническом материале.

Нарушение всасывания каротина

Нарушения всасывания каротина вплоть до его полного прекращения наблюдаются при всех заболеваниях, сопровождающихся расстройством усвоения жиров (спру, целиакия, регионарные энтериты, заболевания печени и поджелудочной железы), и после обширной резекции тонких кишок. Расстройства всасывания наблюдаются также и при некоторых инфекционных заболеваниях, в частности у детей. Повышение температуры, сопровождающее такие заболевания, само по себе не отражается на усвоении каротина, что подтверждается наблюдениями над детьми, у которых изучалось всасывание каротина при повышении температуры тела под воздействием пирогенных веществ [Хейманн (Heumann, 1936)]. Нарушения усвоения каротина при инфекционных заболеваниях продолжаются в течение 2—3 недель и после прекращения лихорадочного периода. При целиакии каротин не всасывается совершенно. У больных нетропической формой спру при лечении их стероидными гормонами одновременно с улучшением усвоения жиров и прекращением стеатореи наблюдалось и улучшение использования каротина.

ВЫДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА А ИЗ ОРГАНИЗМА

Выделение витамина А с мочой

Витамин А у здорового человека никогда не выделяется с мочой. Данные Гейтгенса (1937а) о появлении витамина А в известном проценте случаев в моче беременных женщин не были подтверждены в дальнейшем [Лаури и др. (Lawrie и др., 1941)].

Выделение витамина А с мочой наблюдается у ряда животных, в частности у собак, у которых выделение его за сутки может колебаться от 14 до 200 МЕ [Уорден и др. (Worden и др., 1955)]. Имеются также сообщения о наличии витамина А в моче и у обезьян (Клаузен и Мак Корд, 1942). У крыс витамин А не появлялся в моче даже при заболеваниях, связанных с нарушением функции почек.

Отсутствие в моче витамин А-спирта может быть объяснено эстерификацией его в почках и последующей реабсорбцией из канальцев (Краузе и Пауэлл, 1953). Наблюдения, проведенные на животных (крысах) с использованием витамина А, меченного по углероду, показали, что при отсутствии в моче самого витамина А в ней обнаруживаются воднорастворимые продукты его расщепления и обмена (Уолф, Канн и Дженсон, 1955).

Выделение витамина А с мочой при некоторых заболеваниях

Как уже указывалось, у здоровых людей витамин А с мочой не выделяется. В то же время этот витамин был обнаружен в моче у значительного числа больных, страдавших обтурационной желтухой, нефрозом и хроническим нефритом, крупозной пневмонией (до наступления кризиса), при циррозах печени, злокачественных новообразованиях и некоторых острых и хронических инфекциях. Наибольшие количества витамина А выделяются с мочой при крупозной пневмонии и заболеваниях почек. Нагрузка витамином А per os не оказывала при этих заболеваниях значительного влияния на увеличение содержания его в моче. У больных крупозной пневмонией до наступления кризиса за сутки может выделиться до 3000 МЕ витамина А, что значительно превосходит его выделение даже при заболеваниях почек. После кризиса экскреция витамина А с мочой прекращается [Боллер, Бруннер и Бродатый (Boller, Brunner и Brodaty, 1937)].

В некоторых случаях выделение витамина А с мочой наблюдалось при заболеваниях кожи (туберкулезного и не туберкулезного происхождения) и у больных сифилисом. Экскреция витамина А отмечалась и у больных, перенесших операции. Механизм выделения витамина А с мочой при

всех перечисленных заболеваниях остается еще не выясненным. Тиле и Клодвиг (Thiele и Klodwig, 1939) предполагают, что существует связь между выделением витамина А с мочой и нарушением функции ретикуло-эндотелиальной системы. По данным авторов, такие терапевтические мероприятия, как введение препаратов бисмута или прививка больным сифилисом малярии, вызывают появление в моче витамина А. При блокаде ретикуло-эндотелиальной системы тем же бисмутом у кроликов и крыс не отмечено появления в моче витамина А (Лаури, Мур и др., 1941).

Витамин А обнаруживается в моче больных как в форме эфира, так и спирта [Джонс, Хох и Маррек (Johns, Hosh и Maggack, 1947)]. Присутствие в моче витамина А обязательно сопровождается наличием в ней белка. В отличие от этого появление белка в моче не во всех случаях сопровождается выделением витамина А. Форма связи витамина А с белком мочи остается невыясненной.

Прямой зависимости между содержанием витамина А в крови и выделением его с мочой не существует. Так, например, при поражениях почек, сопровождающихся выделением витамина А с мочой, содержание его в крови остается нормальным или повышенным. В свою очередь у здоровых людей и животных повышение содержания в крови витамина А не сопровождается экскрецией его с мочой.

Имеются данные, что витамин А оказывает влияние на экскреторную функцию почек не только у экспериментальных животных (крыс и собак), но и у людей [Херрин (Herrin, 1939, 1939a, 1940); Конкорен и Пейдж (Concorane и Page, 1947)].

Выделение витамина А с калом

Выделение витамина А с калом у человека и экспериментальных животных обычно невелико и колеблется в пределах от 2 до 10% введенной дозы. В какой мере количества витамина А, выделяемые с калом, могут явиться показателями степени обеспеченности и усвоения организмом витамина А — еще не ясно. Утверждение отдельных исследователей, что подобная зависимость существует [Вендт (1937); Уолд, Карролл и др. (Wald, Carroll и др., 1941)] не подтверждается в других наблюдениях, проведенных как над людьми, так и над экспериментальными животными. По данным Такаи и др., у детей при многократном введении витамина А перорально и парентерально выделение его с калом составляло небольшой процент введенной дозы, колебалось по отдельным дням и не увеличивалось по мере предполагавшегося повышения запасов витамина А в организме (Такаи, Мино и др., 1957).

Отсутствие зависимости между насыщением организма витамином А и выделением его с калом еще более отчетливо выявляется в опытах на крысах, у которых, несмотря на увеличивающееся при нагрузках накопление витамина А в печени, выделение его с калом остается относительно постоянным (рис. 6).

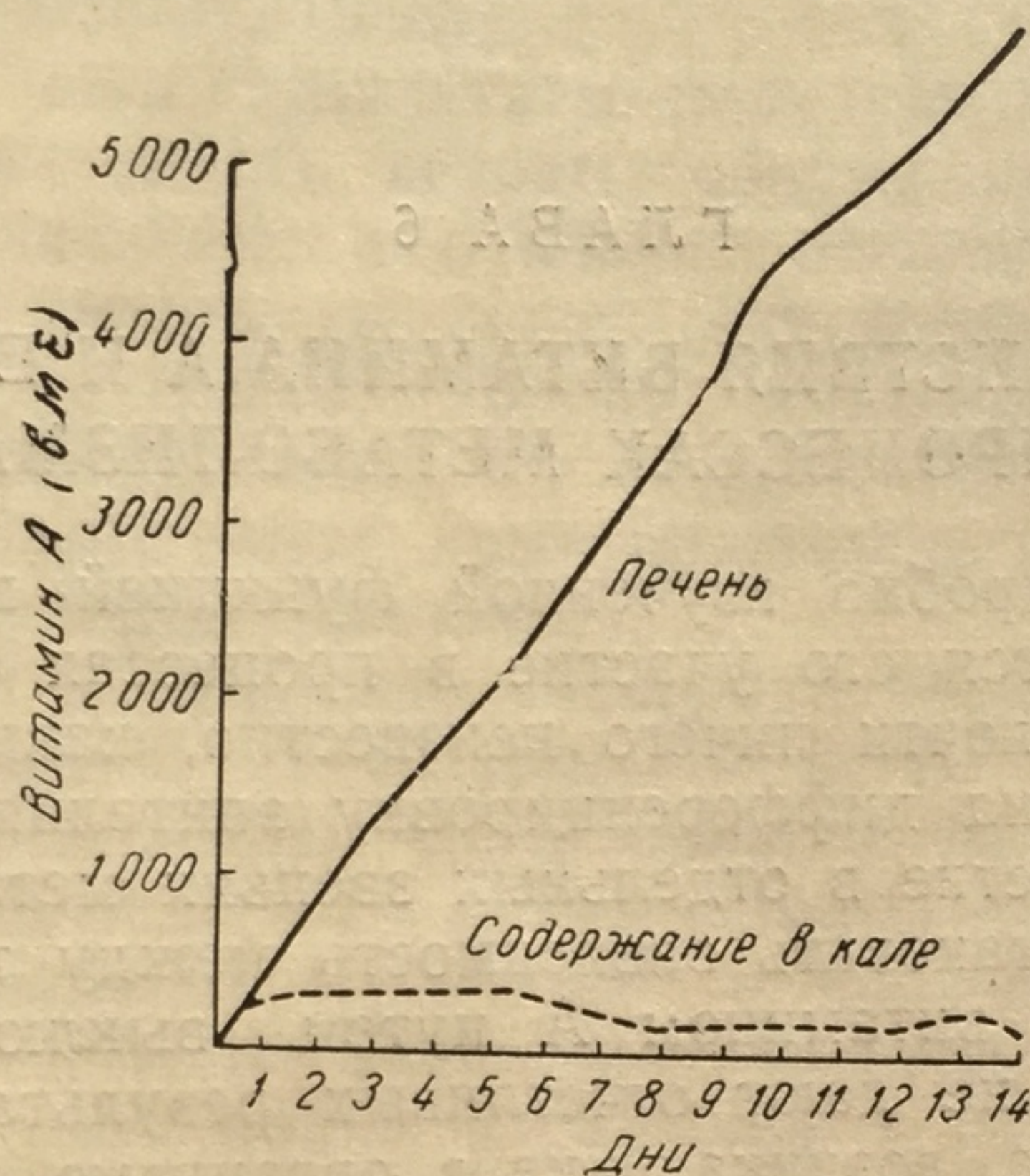


Рис. 6. Соотношения между количеством витамина А, накопленным в печени и выделенным с калом, после перорального введения крысам витамина А в течение 14 дней (по 1000 МЕ в день (по Такаи Т. и др.).

Как уже было указано, известное количество витамина А, особенно при больших нагрузках, разрушается в организме и, в частности, в толстых кишках, поэтому разница между количеством витамина А, поступившим в организм и выделенным с калом, не отражает степени усвоения этого витамина.

ГЛАВА 6

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА А И ЕГО УЧАСТИЕ В ПРОЦЕССАХ МЕТАБОЛИЗМА

Наиболее подробно изученной функцией витамина А в организме является его участие в процессах фоторецепции. В то же время почти ничего неизвестно, каким путем этот витамин влияет на дифференцировку эпителия, рост костей и каково его участие в отдельных звеньях метаболизма тканей. Попытки установить зависимость между тем или иным видом обмена и витамином А путем выключения его из пищи животных не дают отчетливых результатов, так как изменения обмена, возникающие в организме А-авитаминозных животных, не являются специфичными и часто неотделимы от последствий неполного голодания, которое неизбежно сопутствует поздним стадиям любой формы авитаминоза.

УЧАСТИЕ ВИТАМИНА А В ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

На основании химической природы витамина А и каротина, относящихся к группе ненасыщенных соединений, уже давно было высказано мнение, что основное физиологическое значение этих соединений заключается в их участии в окислительных процессах. В частности, существует предположение, что обнаруженный в митохондриях витамин А участвует в переносе водорода [Эрнстер, Цеттерстрем и Линдберг (Ernster, Zetterström и Lindberg, 1950)].

Об участии витамина А в окислительных процессах до некоторой степени можно судить по интенсивности поглощения кислорода тканями А-авитаминозных животных. Однако результаты, полученные различными исследователями в отношении этого показателя, крайне противоречивы, что не позволяет сделать каких-либо окончательных выводов о роли витамина А в окислительных процессах. Так, по данным Эйлера, ткань печени А-авитаминозных животных (крыс) поглощает меньше кислорода, чем печень нормальных животных. Отсюда Эйлер, а также другие исследователи [см. Клибер (Kleiber, 1945)] сделали вывод о значении вита-

мина А для дыхания тканей. В дальнейшем, однако, оказалось, что такое снижение интенсивности дыхания тканей отмечается не только при А-авитаминозе, но и при других видах алиментарной недостаточности, а степень поглощения тканями кислорода не всегда находится в пропорциональной зависимости от содержания в тканях витамина А [Шур и Девитт (Sure и Dewitt, 1938)].

Совершенно иные результаты получили К. М. Леутский и Е. И. Любович (1952), которые обнаружили при А-авитаминозе не уменьшение, а усиление поглощения кислорода тканями мозга, печени и почек. Эти наблюдения находят подтверждение в опытах Блецо и Серфати (Blaizot и Serfaty, 1955), показавших, что потребление кислорода диафрагмой А-авитаминозных крыс происходит более интенсивно, чем у контрольных животных.

Повышенное потребление кислорода тканями А-авитаминозных животных К. М. Леутский и Е. И. Любович объясняют (1954) увеличением содержания в тканях фосфатидов и усиленным образованием в них жирных кислот. Результаты этих исследований находятся в противоречии с более ранними наблюдениями Монеген (Monagan, 1932), которая также изучала содержание фосфатидов в тканях А-авитаминозных животных и обнаружила при этом не увеличение, а, наоборот, уменьшение количества фосфатидов, не сопровождавшееся изменениями в содержании в тканях ненасыщенных жирных кислот. Ею одновременно показано, что подобное изменение содержания фосфатидов не является специфическим проявлением А-витаминной недостаточности и наблюдается при других формах расстройства питания, в частности при голодании.

Известный интерес для выяснения участия витамина А и каротина в процессах биологического окисления представляют исследования, проведенные *in vitro*. В некоторых из них (О. Я. Бородина, 1939) было показано, что каротиноиды могут играть роль оксигеназ, образующих при окислении двойных связей нестойкие перекиси, которые являются переносчиками молекулярного кислорода на окисляемый субстрат. Способность переносить кислород зависит от структуры молекулы каротиноидов и в первую очередь от количества сопряженных двойных связей (С. Д. Балаховский и Н. Н. Дроздова, 1956 и 1957).

Витамин А и ряд близких ему по строению веществ — цитраль, гераниол, β -ионон и др., подобно каротину, обладают способностью активировать молекулярный кислород. Все эти вещества ускоряют окисление субстрата кислородом воздуха, причем быстрота окисления зависит от таких факторов, как рН, концентрации активатора и температуры. Так же как и в отношении каротиноидов предполагается,

что витамин А и ряд родственных ему соединений образуют с кислородом перекиси, которые в свою очередь отдают кислород субстрату (Е. В. Будницкая, 1949; Н. А. Троицкая и С. Д. Балаховский, 1952).

В исследованиях, проведенных С. Д. Балаховским и его сотрудниками, каротиноиды выступают то как прооксиданты, принимающие участие в переносе кислорода, то, наоборот, как вещества, тормозящие окисление, например при взаимодействии каротиноидов с медью и при окислении цистеина. В какой мере все эти опыты, проведенные *in vitro*, отражают процессы, происходящие в тканях животных и человека, остается пока не выясненным.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А И КАРОТИНА НА ЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

В поисках объяснения механизма действия витамина А на организм изучалось и его влияние на энзиматические процессы. Исследования в этом направлении можно условно разбить на две группы. К первой относятся модельные опыты с добавлением в ферментную систему водно-коллоидного раствора каротина, ко второй — исследование ферментативных процессов в тканях А-авитаминозных животных.

В ряде исследований Э. Э. Мартинсона и Н. В. Фетисенко (1937 и 1938) было показано, что каротин *in vitro* инактивирует различные протеолитические ферменты (катепсин, трипсин и пепсин), действующие при различных значениях рН. Эти наблюдения в дальнейшем были подтверждены при изучении протеолитических процессов в тканях А-авитаминозных животных. Было обнаружено, что активность катепсина печени и протеолиз органов усиливаются при исключении из пищи животных витамина А. В то же время добавление каротина к срезам печени и почек А-авитаминозных животных тормозит распад белка. В анаэробных условиях каротин не изменяет активности катепсина, но замедляет действие аргиназы (Э. Э. Мартинсон и В. В. Никольский, 1938). По мере развития А-авитаминоза снижается также активность угольной ангидразы и уменьшается ангидразный индекс в крови. Небольшие дозы каротина стимулируют активность этого фермента, большие — ее тормозят. По данным ряда авторов, каротин оказывает влияние на гликолитические процессы в крови [Эйлер (Euler, 1932); Ветцлер-Лигетти и Виллхейм (Wetzler-Ligetti и Willheim, 1932); А. С. Гасанов, 1957] и в мышцах [Фриш и Виллхейм (Frisch и Willheim, 1934)]. Имеются также указания на то, что каротин *in vitro* лишь ускоряет реакции, катализируемые сукцинодегидразой, дегидразой глутаминовой кислоты и др. [Эриссе (Herisset, 1954)].

Все эти исследования *in vitro* лишь в очень малой степени помогают выявлению роли витамина А в ферментативных процессах, совершающихся в организме. В частности, у крыс благодаря уже не раз отмечавшейся избирательной адсорбции каротиноидов сам каротин вряд ли может принимать непосредственное участие в ферментативных процессах в тканях. Судя по опытам, проведенным *in vitro*, можно предполагать, что нарушение функций отдельных ферментных систем в различных тканях А-авитаминозных животных протекает в неодинаковых направлениях. Так, например, при А-витаминной недостаточности отмечается уменьшение липолитической активности ферментов в сыворотке крови и усиление ее в печени [Грин (Green, 1934)]. В другом направлении меняется при А-авитаминозе активность щелочной фосфатазы, которая уменьшается в печени, усиливается в легких и остается без изменений в почках [Эмерик (Emerique, 1935)].

ОБМЕН СЕРЫ, КЕРАТИНИЗАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ И КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ МЕДИ

Патологическая кератинизация эпителия — один из специфических признаков А-витаминной недостаточности — связана несомненно с нарушениями обмена серы, однако сущность этих нарушений не выяснена окончательно и до настоящего времени. Для выяснения влияния витамина А на обмен серы, С. Д. Балаховским и его сотрудниками проведена серия исследований, которые были начаты с изучения обмена серы у здоровых и А-авитаминозных животных (крыс) при помощи меченого метионина. В этих опытах удалось показать, что S^{35} задерживается в печени А-авитаминозных животных в несколько больших количествах, чем у контрольных. Подобная разница сглаживалась на 5-й день после введения препарата, из чего можно было заключить, что в организме А-авитаминозных животных не происходит накопления серы, и что не это, по-видимому, служит причиной усиления кератинизации при развитии А-авитаминоза (С. Д. Балаховский, Е. В. Воскресенский и В. Н. Федорова, 1954).

Изучение распределения активности между органической и неорганической фракциями мочи после парентерального введения крысам меченого метионина (S^{35}) показало, что у авитаминозных животных по сравнению с контрольными наблюдается более интенсивное окисление серы метионина. Это позволило предположить, что в условиях данных опытов витамин А ведет себя как антиоксидант и тормозит окисление серы метионина (С. Д. Балаховский и И. В. Кузнецова, 1957).

В дальнейшем на примере каталитического окисления цистеина (опыты *in vitro*) удалось показать, что водно-коллоидные растворы ацетата витамина А, каротина и ретинена тормозят осуществляемый медью катализ реакции превращения сульфгидрильных групп в —S—S— группы — этого важного процесса, лежащего в основе образования кератинов (Н. Н. Дроздова и С. Д. Балаховский, 1957).

Более ранними исследованиями С. Д. Балаховского и его сотрудников было установлено, что каротин, витамин А и некоторые его производные тормозят также каталитическое окисление аскорбиновой кислоты в присутствии меди и оказывают такое же действие на содержащие медь ферменты — аскорбиноксидазу и полифенолоксидазу (С. Д. Балаховский, Н. Н. Дроздова и В. Н. Федорова, 1953). Основываясь на работах, показывающих, что медь является стимулятором процессов кератинизации, С. Д. Балаховский высказал интересное предположение о том, что в основе одной из ведущих функций витамина А в организме — поддержании нормального состояния эпителиальной ткани — лежит регуляция этим витамином каталитической активности меди. С изменениями активности медного катализатора С. Д. Балаховский и его сотрудники связывают также и возникновение у А-авитаминозных животных вторичного С-авитаминоза.

Нарушения обмена серы при А-авитаминозе у крыс отмечены также и Дзевятковским (Dsiewiatkowski, 1954), который наблюдал снижение включения S^{35} в хондроитинсульфат эпифизарных хрящевых клеток. Этот же автор установил, что введение витамина А повышает включение S^{35} в мукополисахарид кожи, мукоитинсерную кислоту кишечника и понижает содержание неорганической серы в крови А-авитаминозных крыс. Указания на участие витамина А в обмене серы и связанных с ним процессах кератинизации эпителия получены также в исследованиях Э. Мелланби, проведенных в культурах тканей (см. стр. 217).

Чрезвычайно интересные данные о включении радиоактивной серы метионина в белки тканей и сыворотку крови крыс в зависимости от степени обеспечения животных витамином А получены А. А. Душейко (1960). По его наблюдениям при введении А-авитаминозным крысам метионина, меченного по S^{35} , отмечается снижение радиоактивности белков печени, почек, сердца, мозга, семенников и сыворотки крови. Степень снижения включения увеличивается по мере развития авитаминоза. При введении авитаминозным животным витамина А за 8 часов до введения радиоактивного метионина наблюдается резкое повышение включения радиоактивной серы в белки тканей и сыворотки крови. Более раннее введение витамина А оказывается менее эффектив-

ным. Состо
мерного вли
крови. Полу
зывают на

ВЛИЯНИЕ

Участи
обмена ве
яснению ро
в биосинтез
и Брюгеман
внимание н
таминозны
сердце и д
(рибонукле
уменьшени
ровым жи
жания во
тается нев
синтеза ну
З. К. Леут
ных крыс
теидов. Та
бенно дезо
селезенке
1957). В д
либо умен
остается б
леза, почк
выявляетс
нуклеинов
организме
ные все ж
роли вита
установит
активност
А-авитам
этих клет
деленных

Витам
в белково
ческие из
связаны
Бекон (Е

ным. Состояние А-гипервитаминоза не оказывает закономерного влияния на радиоактивность тканей и сыворотки крови. Полученные данные с большой долей вероятности указывают на участие витамина А в обмене белков.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А НА ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Участие нуклеиновых кислот в разнообразных звеньях обмена веществ привлекло внимание исследователей к выяснению роли отдельных факторов, в том числе и витаминов, в биосинтезе этих кислот. В частности, Низар (Niesar, 1955) и Брюгеманн и Низар (Brügemann и Niesar, 1957) обратили внимание на уменьшение содержания в ряде органов А-авитаминозных крыс (коже, кишечнике, почках, надпочечниках, сердце и др.) ДНК (дезоксинуклеиновой кислоты) и РНК (рибонуклеиновой кислоты). В печени и селезенке подобного уменьшения не наблюдалось. Введение витамина А здоровым животным (крысам) приводит к увеличению содержания во всех органах ДНК и РНК. При этом, однако, остается невыясненным, вызывает ли витамин А ускорение синтеза нуклеиновых кислот или задержку их расщепления. З. К. Леутская (1957) обнаружила в печени А-авитаминозных крыс увеличение содержания ДНК, РНК и нуклеопротеидов. Такое же увеличение количества нуклеиновых и особенно дезоксирибонуклеиновых кислот в печени, а также в селезенке А-авитаминозных крыс выявлено и Гарбе (Garbe, 1957). В других органах содержание нуклеиновых кислот либо уменьшается (тонкие кишки, мозг, семенники), либо остается без существенных изменений (поджелудочная железа, почки). Несмотря на то что во всех этих исследованиях выявляется некоторая направленность изменений содержания нуклеиновых кислот в отдельных органах при недостатке в организме витамина А, имеющиеся экспериментальные данные все же не позволяют сделать определенных выводов о роли витамина А в биосинтезе нуклеиновых кислот. Попытки установить зависимость между нарушением митотической активности эпителиальных клеток некоторых органов у А-авитаминозных животных и изменением содержания в этих клетках нуклеиновых кислот также не дали пока определенных результатов (И. А. Алов, 1957).

УЧАСТИЕ ВИТАМИНА А В БЕЛКОВОМ ОБМЕНЕ

Витамин А принимает, по-видимому, некоторое участие в белковом обмене. Предполагают, например, что специфические изменения эпителиальной ткани при А-авитаминозе связаны с замещением мукопротеинов клетки керагином [Бекон (Bacon, 1953)].

При изучении белкового (азотистого) обмена у А-авитаминозных животных (крыс) необходимо учитывать постепенно нарастающее расстройство аппетита, приводящее к резкому ограничению приема пищи. В связи с этим к последствиям лишения животных витамина А могут присоединиться изменения белкового обмена, вызванные частичным голоданием — калорийным и белковым. Отделить и дифференцировать эти изменения можно путем проведения опытов с так называемым спаренным кормлением. При постановке подобных опытов каждое контрольное животное в течение всего периода наблюдения получает такое количество полноценной пищи, какое съедает подопытное животное. Опыты, проведенные в условиях спаренного кормления, показывают, что при расчете на 1 г белка съеденной пищи у животных, получивших диету, лишенную витамина А, наблюдалась меньшая по сравнению с контролем прибавка в весе и большее выделение азота. Эти изменения были особенно выражены у молодых животных, что послужило основанием для предположения о том, что витамин А в первую очередь необходим для усвоения белка молодыми растущими организмами (Броун и Морган, 1948).

По мере развития А-витаминной недостаточности количество азота, выводимого с мочой и калом, увеличивается, в результате чего возникает отрицательный баланс азота. Никаких специфических продуктов расщепления белков в моче А-авитаминозных животных не обнаружено. Лишь в случаях тяжелой формы витаминной недостаточности у крыс увеличивается выделение с мочой аллантоина. Уменьшение содержания пуринов в тканях А-авитаминозных животных наблюдали еще Эйлер и Шмидт (1934). При введении в диету витамина А содержание пуринов в тканях повышалось.

По некоторым данным, витамин А влияет на синтез гликокола и тем способствует выведению из организма солей бензойной кислоты и других токсичных для организма соединений (Менье и др., 1948 и 1950). В частности, имеются сведения об обезвреживающем действии витамина А при отравлении обезьян цитралем. Некоторые признаки отравления напоминают явления А-авитаминоза, что, видимо, объясняется структурным сходством витамина А и цитрала и возможным конкурентным действием его в качестве анти-витамина А.

Прием больших доз витамина А до некоторой степени предотвращает развитие у животных тяжелых последствий белкового голодания. Наблюдающееся у крыс при белковой недостаточности снижение активности некоторых ферментов в печени может быть предотвращено введением в диету витамина А или Е, причем добавление к пище витамина А усиливает активность только аденозинтрифосфатазы,

добавление ж
других фермен
Развитие А
ных животных
жания больш
ражается на
в обмене ами
аспартико-ами
Bieri, 1953].
вения в коже
статочности,
взаимоотноше
ми — метиони
содержание ц
зи с этим осо
мина А в обм
тансона (1952
точности в бе
дается увелич
тионина при
тенденция к
также и в ле
содержании
кератинизаци
трахеи и бр
А-авитаминоз
(1951), возмо
ли определен
а не в белка

В свое вр
том, что вита
ну жиров. Э
ным до насто
хотя недоста
деленное вли

Вли
Обмен хо
лении витам
ной недоста
приеме боль
риментальн
ния нейтра

добавление же токоферола повышает активность и ряда других ферментов: аргиназы, каталазы, холиндегидразы.

Развитие А-витаминной недостаточности у экспериментальных животных не вызывает определенных изменений содержания большинства аминокислот в органах и тканях и не отражается на активности тканевых ферментов, участвующих в обмене аминокислот, в частности на активности глутамино-аспартико-аминоферазы [Абдулнаби и Бири (Abdulnabi и Bieri, 1953)]. Как известно, процессы патологического ороговения в коже, наблюдающиеся и при А-витаминной недостаточности, тесно связаны с изменениями количественных взаимоотношений между содержащими серу аминокислотами — метионином и цистином. Как правило, при ороговении содержание цистина в тканях значительно возрастает. В связи с этим особый интерес представляло изучение роли витамина А в обмене метионина и цистина. По данным А. О. Натансона (1952), при тяжелых формах А-витаминной недостаточности в белках, выделенных из эпидермиса крыс, наблюдается увеличение содержания цистина, количество же метионина при этом практически не изменяется. Некоторая тенденция к увеличению содержания цистина отмечается также и в легких А-авитаминозных животных. Изменения в содержании цистина сопутствуют явлениям метаплазии и кератинизации эпителия эпидермиса и слизистой оболочки трахеи и бронхов. Уменьшение количества цистина в коже А-авитаминозных крыс, обнаруженное Е. Н. Маликовой и др. (1951), возможно, объясняется тем, что эти авторы проводили определения в белках, выделенных из кожи в целом, а не в белках, выделенных только из эпидермиса.

РОЛЬ ВИТАМИНА А В ОБМЕНЕ ЛИПИДОВ

В свое время было высказано немало предположений о том, что витамин А имеет специфическое отношение к обмену жиров. Это, однако, не подтверждается всем накопленным до настоящего времени экспериментальным материалом, хотя недостаток витамина А в организме и оказывает определенное влияние на некоторые стороны обмена липидов.

Влияние витамина А на обмен холестерина

Обмен холестерина изучался как при избыточном поступлении витамина А в организм, так и в условиях А-витаминной недостаточности. Было показано, что при длительном приеме больших доз витамина А в крови у людей и экспериментальных животных одновременно с подъемом содержания нейтральных жиров, увеличивается и содержание хо-

холестерина [Ляш (Lasch, 1934); Колаццо и др. (Colazzo и др., 1934); Вендт, 1930]. При гипервитаминозе А увеличивается также и количество холестерина в тканях, особенно в мозгу. Изменения в содержании холестерина в тканях вызваны в первую очередь увеличением содержания его эфиров и обусловлены, по мнению Ляш, воздействием витамина А на печень, принимающую участие в регуляции обмена холестерина.

При недостатке витамина А в организме содержание холестерина в крови и тканях — мозгу, печени и особенно в надпочечниках — обычно уменьшается (Колаццо и др., 1934; К. М. Леутский, Е. Н. Любович, 1958). Подобные изменения легко обратимы, и введение витамина А восстанавливает содержание холестерина в надпочечниках в течение нескольких дней. Однако уменьшение содержания холестерина при А-витаминной недостаточности наблюдается не во всех тканях. Так, например, по данным Дригальского (Driegalski, 1938) недостаток витамина А у животных (крыс) приводит к резкому уменьшению количества жирных кислот в коже, в то время как содержание в ней холестерина увеличивается.

В тканях А-витаминозных крыс не наблюдается недостатка в ацетатных группах, используемых для синтеза холестерина, и потому уменьшение холестерина в тканях таких животных скорее является результатом нарушения его синтеза (К. М. Леутский и Е. Н. Любович, 1958). Добавление небольших количеств гомогенатов печени А-авитаминозных или голодающих крыс к гомогенатам печени нормальной крысы тормозит синтез холестерина из ацетата, что указывает на вероятное присутствие в гомогенатах одного или ряда веществ, препятствующих синтезу холестерина [Мигиковский (Migicowsky, 1956)]. Наиболее угнетающее действие на синтез оказывают гомогенаты печени голодавших животных, что ставит под сомнение специфичность участия в этом процессе витамина А.

Уменьшение содержания холестерина в тканях А-авитаминозных животных (крыс и собак) сопровождается увеличением содержания холестерина в крови [Ралли и Уотерхаус (Ralli и Waterhouse, 1934); Смес (Smith, 1934)] и усиленным выделением его с калом. Возможным источником поступления большого количества холестерина в кровь может явиться холестерин, освобождающийся при авитаминозе из нервной ткани в результате процессов демиелинизации (К. М. Леутский и Е. Н. Любович, 1955). Следует, однако, отметить, что имеются наблюдения, не подтверждающие увеличения холестерина в крови крыс при А-витаминной недостаточности (Грин, Лоу и Мортон, 1955). Подобные расхождения в результатах исследований могут быть обус-

ловлены неодинаковым содержанием стерина в экспериментальных диетах, применявшихся отдельными авторами.

Содержание в печени человека холестерина и витамина А исследовалось Мюллер и Суцман (Müller и Suzman, 1934), которые не могли установить какой-либо взаимозависимости в содержании этих веществ. По данным Кантингар и Мортон (Kantiengar и Morton, 1955), добавление холестерина к диете крыс в количестве 2% понижает содержание в их печени витамина А и увеличивает накопление в ней производных холестерина. Изменения содержания витамина А наиболее выражены у самцов, особенно молодых, и в меньшей степени у самок.

Витамин А и синтез гормонов надпочечника

Учитывая тот факт, что холестерин необходим для биосинтеза ряда гормонов надпочечников, К. М. Леутский провел исследования по изучению содержания одного из таких гормонов, а именно дезоксикортикостерона в надпочечниках крыс при А-авитаминозе. Им обнаружено, что недостаток витамина А приводит к понижению содержания указанного гормона, что, возможно, связано с уменьшением в надпочечниках количества холестерина. В этих же исследованиях К. М. Леутский (1957) отмечает, что у А-авитаминозных животных уменьшается и выделение 17-кетостероидов с мочой. На возможность нарушения синтеза глюкокортикоидных гормонов при А-авитаминозе у крыс указывали в свое время Лоу, Мортон и Харрис (Lowe, Morton и Harris, 1953). По данным Уолф, Уэйгл и др. (Wolf, Wagle и др., 1958), нарушение этого синтеза влечет за собой наблюдающиеся у А-авитаминозных животных вторичные расстройства процессов гликогенеза.

Тесные взаимоотношения существуют, по-видимому, между витамином А и синтезом половых стероидных гормонов. Так, исходя из опытов Мейер и Трюан (Mayer и Truant, 1949), можно предположить, что при А-авитаминозе нарушается использование холестерина для синтеза андрогенов, и введение А-авитаминозным крысам тестостерона предупреждает развитие у них атрофии семенников.

Витамин А и обмен холестерина при атеросклерозе

Как уже указывалось, дача больших количеств витамина А приводит в большинстве случаев к увеличению содержания холестерина в крови. Поэтому вряд ли можно было ожидать, что введение витамина А будет способствовать уменьшению количества холестерина и в крови больных

атеросклерозом и гипертонической болезнью. Действительно, клинические наблюдения показали, что при атеросклерозе и гипертонической болезни витамин А не оказывает влияния на содержание холестерина в крови. Гиперхолестеринемия у людей может сопровождаться как увеличением, так и уменьшением содержания витамина А в крови (Вендт, 1936; А. Л. Мясников, 1950 и 1954). Не было выявлено существенных изменений под влиянием витамина А и в течении патологического процесса в аорте у кроликов при экспериментальном холестериновом атеросклерозе (И. А. Мясникова, 1952).

В опытах, проведенных на старых курах, у которых наблюдается возрастной атероматоз аорты, и на молодых цыплятах, получавших корм с добавлением холестерина, удалось обнаружить значительное уменьшение липидов в аорте при введении больших количеств витамина А. Однако это уменьшение было связано почти исключительно со снижением количества нейтральных жиров при неизменном содержании холестерина в аорте. Не изменялось при этом также общее количество холестерина в печени, но содержание в ней эфиров холестерина несколько увеличивалось. Снижение содержания общего холестерина было отмечено лишь при комбинированном применении витаминов А и Е. В этих случаях у птиц наблюдалось уменьшение размеров атероматозных бляшек в аорте, сопровождавшееся уменьшением содержания всех липидов, включая и холестерин. Изменение под влиянием витаминов количества липидов в стенке аорты не отражалось на содержании их в крови [Вейтцель и др. (Weitzel, 1956)].

Попытки использовать комбинированное введение витаминов А и Е для лечения атеросклероза у людей не дали пока определенных результатов.

Соединения SA (убихинон), SC и витамин А

Новый подход к выяснению механизма действия витамина А наметился в ряде интересных исследований Мортон и его сотрудников. Ими было высказано предположение, что изменения в тканях при А-витаминной недостаточности связаны с накоплением каких-то продуктов обмена, которые оказывают патологическое воздействие на ткани.

Поиски, направленные на обнаружение подобных метаболитов, увенчались успехом, и уже в первом труде по этому вопросу Лоу, Мортон и Харрис (1953) сообщили об открытии ими в неомыляемой фракции, полученной из печени А-авитаминозных крыс и тканей глаза при ксерофтальмии, соединений, которые отличались характерными спектрами

поглощения и рассматривались как продукты дегидрирования холестерина или стероидных гормонов.

Продолжая исследования неомыляемой фракции некоторых тканей молодых А-авитаминозных крыс, Мортону и его сотрудникам удалось выделить из этих фракций три различных соединения, получивших название соединений SA, SB и SC (Лоу и Мортон, 1956). Вопреки первоначальному представлению Мортон и др. эти соединения не могут рассматриваться как продукты нарушения обмена липидов у А-авитаминозных животных, так как такие же соединения, правда, в меньших количествах, были в дальнейшем найдены и в тканях крыс, получавших достаточное количество витамина А с пищей.

Соединение SA (убихинон). Предполагаемая эмпирическая формула $C_{44}H_{66}O_3$; соединение имеет 8 двойных связей и обладает окислительно-восстановительными свойствами; максимум поглощения в циклогексане при 272 мμ. По химическим свойствам соединение SA может быть отнесено к производным хинона, родственным витамину K₂, которые, однако, не являются непосредственным продуктом превращения этого витамина. Вследствие своего широкого распространения в организме соединение SA названо Мортон и др. убихиноном [Мортон, Уилсон, Лоу и Лит (Morton, Wilson, Lowe и Leat, 1958)].

Соединение SC. Имеет максимум поглощения в циклогексане при 275 и 330 мμ. Его химические свойства значительно менее изучены, чем свойства SA. По данным Мортон и др., все эти соединения в очень небольших количествах являются постоянными составными частями некоторых органов и тканей ряда животных. Помимо крыс, соединения SA и SC найдены в печени и почках свиньи, овцы, собаки и других животных, а также в почках человека. Кроме того, соединение SA обнаружено в подчелюстных железах крыс, в кишечнике свиней, кишечнике и желудке лошади, печени морских свинок и некоторых птиц. В мочевом пузыре, семенных железах и влагалище крыс соединение SA не найдено. В неомыляемой фракции печени и почек некоторых животных выявлено еще одно соединение, названное SE (максимум поглощения в циклогексане 290 мμ). Такое же соединение найдено и в почках человека [Каннингхем, Лоу и др. (Cunningham, Lowe и др., 1955)].

В печени и почках человека и крыс соединения SA (убихинон) и SC сконцентрированы преимущественно в митохондриях [Хемминг, Пиннок и Мортон (Hemming, Pennock и Morton, 1958)]. Содержание SA в 1 г почки человека составляет в среднем 19 γ, не зависит от возраста и патологических изменений в почках. Соединение SC в почках человека содержится в количестве 15 γ в 1 г, причем оно зна-

чительно меньше у лиц молодого возраста. У детей раннего возраста, а также при заболеваниях почек у взрослых (хронический нефрит, липоидный нефроз и др.) это соединение отсутствует совершенно [Мервин и Мортон (Mervin и Morton, 1958)]. Оба эти соединения равномерно распределены в корковом и мозговом веществе почек вне зависимости от содержания витамина А, количество которого в корковом веществе в 2 раза превосходит содержание его в медуллярной части почек. Каких-либо закономерностей между содержанием в неомыляемой фракции почек здоровых животных витамина А, соединений SA, SC и некоторых других компонентов этой фракции (токоферола, стерина — 7-дегидрохолестерина и др.) установить пока не удалось.

При А-авитаминозе у крыс содержание соединения SA (убихинона) в печени, подчелюстной железе и желудке увеличивается и почти не изменяется в почках и тонких кишках. При А-авитаминозе у цыплят накопления SA в печени не происходит, что свидетельствует о видовых особенностях обмена этих соединений. Особенно увеличивается у крыс при А-авитаминозе содержание в печени соединения SC (до 77 раз). Содержание убихинона в печени крыс, получающих А-авитаминозную пищу, увеличивается при двустороннем удалении надпочечников, если эта операция проведена до начала снижения животных в весе и развития у них клинических проявлений А-авитаминоза. Одновременно с увеличением содержания в тканях А-авитаминозных животных соединений SA и SC увеличивается накопление в них общих стерина и 7-дегидрохолестерина. Наиболее выражено увеличение стерина во влагалище, семенниках и подчелюстной железе, в частности 7-дегидрохолестерина — в мочевом пузыре и влагалище.

По-видимому, степень накопления в различных тканях А-авитаминозных животных отдельных веществ, входящих в состав неомыляемой фракции, неодинакова.

Как показывают исследования Грин, Лоу и Мортон (1957), добавление в диету А-авитаминозных крыс холестерина не оказывает влияния на накопление в их печени соединений SA и SC. Это дает основание считать, что холестерин не является прямым предшественником указанных соединений. Об этом же свидетельствуют и более поздние данные о химической природе убихинона, указывающие на его связь с производными хинона. Независимо от природы указанных соединений очевидно, что наличие в организме витамина А препятствует накоплению соединений SA и SC в тканях. Учитывая, что убихинон (SA) по своим химическим свойствам может участвовать в окислительно-восстановительных процессах (на это указывает его присутствие в митохондриях), повышение содержания его в тканях при А-авитами-

возе можно рас
ганизма на отсу
Ряд исследо
идентичен коэф

ВЛИЯНИ

Сведения о
весьма огранич
[Бауэрэizen (В
нер, 1941)] и мо
что витамин А
сацией гликоген
строения проц
ся вторичными
тикоидных гор
Каротин сам
сахара в крови
сколько измен
является в ме
вращении кри
рым данным,
(М. С. Левинс
редь ускоряет
зен, 1939). А
к действию и
достаточным

ВЛИЯН

Наблюдения
не позволяют
основного обм
Однократное
нений ни в о
ском действии
наблюдались
50 000 МЕ в
у части лиц
жался. Спец
лении витами
Гриксони (Е
другие витам
вин и др.) т
основной обм
А. А. Нечаев

нозе можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма на отсутствие витамина А.

Ряд исследователей считает, что убихинон, по-видимому, идентичен коэнзиму Q.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Сведения о влиянии витамина А на углеводный обмен весьма ограничены. Наблюдения, проведенные на кроликах [Бауэрэйзен (Bauegeisen, 1938); М. С. Левинсон и Д. Б. Ратнер, 1941] и морских свинок (Бауэрэйзен, 1939), показали, что витамин А способствует увеличению содержания и фиксации гликогена в печени, а также в мышцах и сердце. Расстройства процессов гликогенеза при А-авитаминозе являются вторичными и связаны с нарушением синтеза глюкокортикоидных гормонов надпочечников (Уолф и др., 1958). Каротин сам по себе не оказывает влияния на содержание сахара в крови, однако введенный совместно с глюкозой он несколько изменяет характер гликемической кривой, что проявляется в менее выраженном подъеме и более скором возвращении кривых к исходной величине. Каротин, по некоторым данным, может активировать действие инсулина (М. С. Левинсон и Д. Б. Ратнер, 1941), который в свою очередь ускоряет превращение каротина в витамин А (Бауэрэйзен, 1939). А-авитаминозные кролики более чувствительны к действию инсулина, чем животные, получающие пищу с достаточным количеством этого витамина.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А НА ОСНОВНОЙ ОБМЕН

Наблюдения над людьми и исследования на животных не позволяют пока установить зависимости между уровнем основного обмена и содержанием в организме витамина А. Однократное введение витамина А людям не вызывает изменений ни в основном обмене, ни в специфически-динамическом действии пищи. Некоторые изменения основного обмена наблюдались при систематическом введении витамина А (по 50 000 МЕ внутримышечно в течение 20 дней). При этом у части лиц основной обмен повышался, а у других — понижался. Специфически-динамическое действие пищи при введении витамина А было чаще всего пониженным [Эрколи и Грикони (Ercoli и Grixoni, 1950)]. Следует отметить, что и другие витамины (аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин и др.) также не оказывают закономерного влияния на основной обмен у здорового человека (А. А. Нечаев, 1949; А. А. Нечаев и Е. Э. Гольдгаммер, 1950).

У животных влияние витамина А на основной обмен в известной степени зависит от видовых особенностей. Большинство исследований, проведенных на крысах, не обнаруживает каких-либо закономерных изменений основного обмена в зависимости от степени обеспеченности животных витамином А. В то же время недостаток витамина А у морских свинок вызывает повышение основного обмена, а избыток этого витамина — его понижение [Шеваллье и Жюльен (Chevallier и Jullien, 1938)]. У кроликов избыток витамина А оказывает противоположный эффект, выражающийся в повышении основного обмена и усилении специфически-динамического действия пищи.

ВИТАМИН А И МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

Наиболее ранние указания на нарушения минерального обмена при недостатке в организме витамина А (накопление в тканях фосфора, кальция и калия) принадлежат Эмерик (1935). В дальнейшем роль витамина А в минеральном обмене изучалась К. М. Леутским (1946). Им было обнаружено увеличение содержания в отдельных тканях А-авитаминозных животных (крыс) кальция, фосфора и магния при неизменном содержании в этих же тканях натрия, калия и хлора.

Недостаток витамина А сказывается не только в увеличении содержания фосфора в некоторых тканях, но и в уменьшении интенсивности фосфоролиза в печени А-авитаминозных животных, который, однако, нормализуется через 2—3 дня после добавления в пищу витамина А.

Следует отметить, что по другим данным [Кандзаки (Kanzaki, 1959)] содержание неорганического фосфора, а также фосфора нуклеиновых кислот и фосфолипидов в печени А-авитаминозных крыс практически не отличается от содержания этих же фракций в печени контрольных животных.

У А-авитаминозных крыс наблюдается лишь замедленное включение P^{32} в фосфолипиды печени, которое нормализуется при введении животным витамина А.

Как показали исследования М. И. Ильинич, проведенные в лаборатории К. М. Леутского, в случаях А-авитаминоза, сопровождающегося ксерофтальмией, резко увеличивается выделение кальция с калом и в еще большей степени с мочой. Отмечено также увеличение выделения с мочой калия при неизменном выделении его через кишечник. При тяжелых формах А-авитаминоза в мышцах животных наблюдается накопление калия в форме сложного комплекса с креатинфосфатом (К. М. Леутский, 1956).

Введение здоровым животным (крысам) парентерально небольших доз витамина А не вызывает определенных изменений в содержании в тканях натрия, калия, хлора и воды. Такие изменения обнаруживались лишь при введении больших доз витамина и проявлялись в уменьшении количества внутриклеточного калия, увеличении содержания в тканях хлора и в изменении соотношения между содержанием внеклеточной и внутриклеточной воды со сдвигом в сторону первой. Наблюдавшие эти изменения Феррини и Гамбаро (Ferrini и Gambaro, 1954) предполагают, что падение содержания калия в тканях может быть объяснено жировым перерождением клеток под влиянием больших доз витамина А, а увеличение содержания в тканях хлора — дегенеративными изменениями в почках, которые также наблюдаются под влиянием больших доз этого витамина.

ПРОДУКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА А И ИХ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ

В ряде исследований С. Д. Балаховский и его сотрудники настойчиво проводят мысль о том, что физиологическое значение для организма имеют не только витамин А, но и продукты его обмена. По их представлениям, витамин А в организме распадается на ряд более простых соединений типа полиенов, таких как β -ионон, цитраль и др., которые в свою очередь оказывают разнообразное действие на организм. Близкие к этим представления развивает и Г. В. Троицкий, который считает, что участие витамина А в обмене веществ связано с его окислительной деструкцией, и что все известные в настоящее время процессы превращения витамина А в организме обусловлены его окислением. Г. В. Троицкий (1951) указывает на различия в окислении витамина А, происходящем в процессах фоторецепции, и окислении в тканях и крови. В первом случае окислению подвергается только спиртовая группа молекулы с образованием альдегида витамина А-ретинона, во втором происходит разрушение углеродной цепи с образованием уже известных продуктов окисления витамина А — хромогенов 420 и 570. Получающиеся продукты значительно отличаются от витамина А и, возможно, сами по себе являются биологически активными веществами с невыясненной еще функцией. В этом отношении хромогены 420 и 570 могут оказаться до некоторой степени родственными продуктами распада витамина А и каротиноидов, которые изучались С. Д. Балаховским. Существует предположение, что продукты окисления витамина А типа хромогена 420 принимают участие в процессах свертывания крови (Г. В. Троицкий, 1957).

* *
*

Приведенный экспериментальный материал свидетельствует о том, что, несмотря на определенные результаты, достигнутые при изучении роли витамина А в обменных процессах, многие вопросы этого раздела остаются еще не решенными. Большинство исследований, проведенных в этом направлении, можно рассматривать лишь как поиски путей, по которым может в дальнейшем пойти изучение механизма действия этого витамина.

Большим достижением в области изучения механизма действия витамина А явилось установление вхождения ретинена в качестве простетической группы в состав родопсина — белка, играющего исключительно важную роль в процессах фоторецепции. Надо полагать, что этим не ограничивается участие витамина А и его производных в обменных процессах. Окончательно вопрос о роли витамина А в процессах метаболизма сможет быть решен лишь тогда, когда будет выявлено участие этого витамина в определенных ферментных системах организма.

В
Расс
минной
участий
По
акта я
тельны
зультат
сетчатк
мусья д
Зри
сибили
к свет
мент
собност
вая чу
дит в
ветств
шается
приспо
Пр
ляется
лано е
деричи
обнару
мина
читель
ния Ф
для д
состоя
темно
В
и все
яснен
более
нем в

ГЛАВА 7

ВИТАМИН А И ПРОЦЕССЫ ФОТОРЕЦЕПЦИИ

Расстройства ночного зрения, развивающиеся при А-витаминной недостаточности, уже давно наводили на мысль об участии витамина А в процессах фоторецепции.

По существующим представлениям, началом зрительного акта является изменение под влиянием света светочувствительных пигментов сетчатки. Вещества, возникающие в результате этих изменений, действуя на нервные окончания сетчатки, дают этим начало нервному импульсу, передающемуся далее по зрительному нерву.

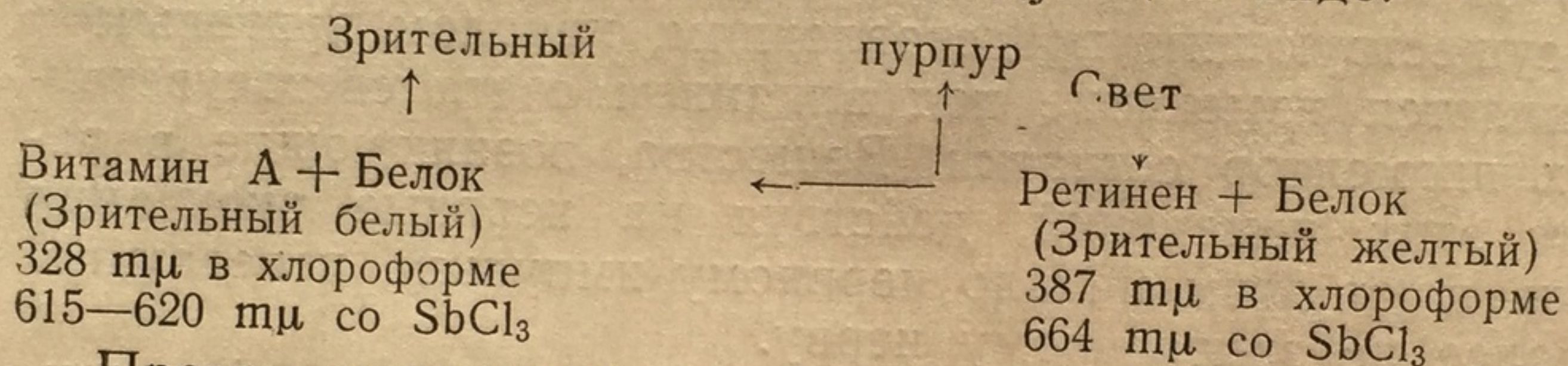
Зрительные пигменты являются своеобразными фотосенсибилизаторами, регулирующими чувствительность сетчатки к свету. Под влиянием яркого освещения зрительный пигмент (пурпур) разлагается, его сенсибилизирующая способность уменьшается, в результате чего понижается световая чувствительность сетчатки. Обратный процесс происходит в темноте: зрительный пурпур регенерирует и в соответствии с этим световая чувствительность сетчатки повышается. Эти превращения зрительного пурпура способствуют приспособлению глаза к различной яркости освещения.

Предположение о том, что адаптация глаза к темноте является функцией зрительного пурпура сетчатки, было сделано еще в 1881 г. Парино (Parinaud). В дальнейшем Фридриchia и Холм; Холм (Fridericia и Holm, 1925; Holm, 1925) обнаружили, что при недостатке в организме крыс витамина А концентрация зрительного пурпура в сетчатке значительно снижается и развивается гемералопия. Наблюдения Фридриchia и Холм были впоследствии использованы для диагностики А-авитаминозных и А-гиповитаминозных состояний у человека путем изучения способности глаза к темновой адаптации (см. главу 11).

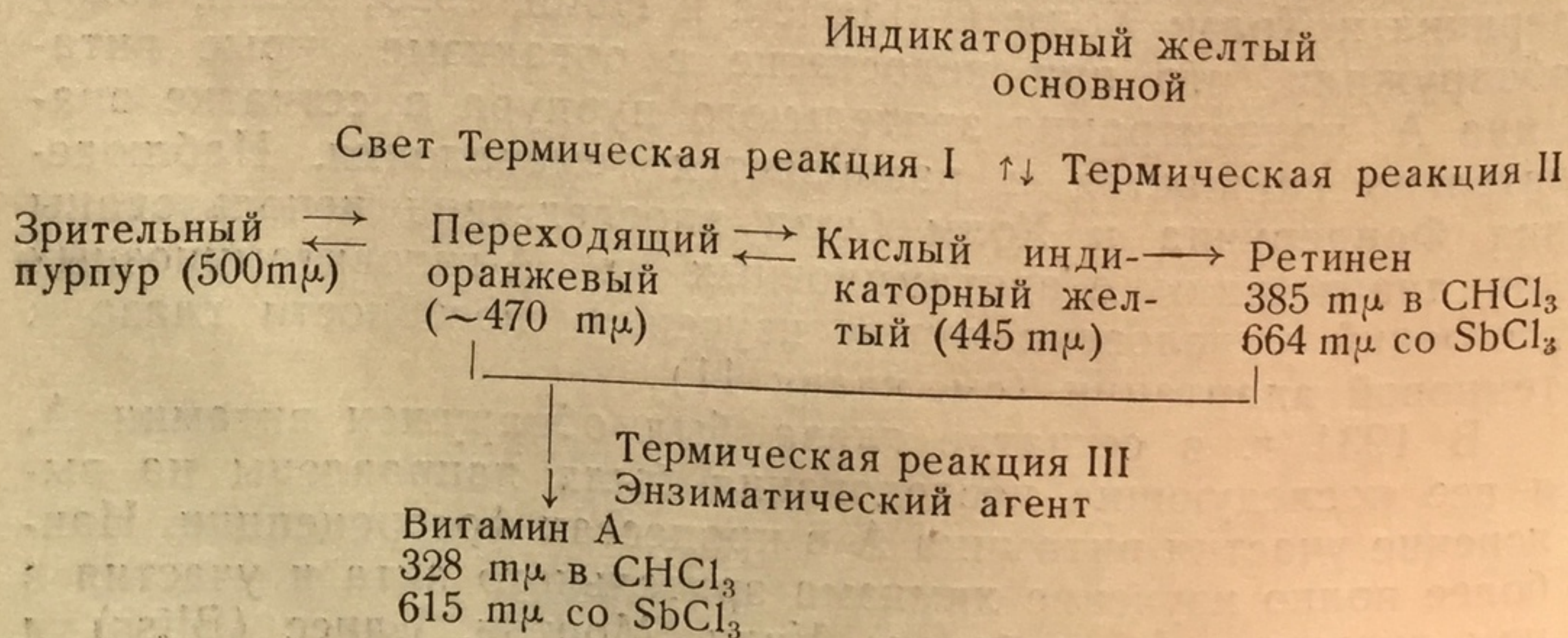
В 1931 г. в сетчатке глаза был обнаружен витамин А, и все последующие исследования были направлены на выяснение участия витамина А в процессах фоторецепции. Наиболее полно изучение химизма зрительного акта и участия в нем витамина А проведено Уолд, Мортон, Блисс (Bliss) и

Коллинс (1954). В 1943 г., а затем в 1952—1955 гг. Уолд опубликовал ряд обзорных статей, подытоживающих отдельные этапы исследований в этом направлении.

Первоначальные работы Уолда показали, что в сетчатке животного, адаптированной к темноте, можно обнаружить при экстрагировании петролейным эфиром лишь следы витамина А. При последующей экстракции такой сетчатки хлороформом она меняет свою красную окраску на желтую, а в экстракт переходит вещество зеленовато-желтого цвета, обладающее свойствами каротиноида и названное ретином. При полном обесцвечивании сетчатки ретинен в ней исчезает и заменяется витамином А. Уже эти первые наблюдения дали основание Уолду предположить, что зрительные процессы представляют собой циклическую реакцию, участником которой является витамин А. Первоначально зрительный цикл представлялся Уолдом в следующем виде:



Проведя сравнение количества витамина А, содержащегося в сетчатке животных, адаптированных к свету (3 γ), и в сетчатке животных, адаптированных к темноте, после полного обесцвечивания пурпура (18 γ), Уолд пришел к выводу, что часть витамина А необратимо теряется в процессе адаптации к свету и поэтому для поддержания нормального состояния зрения организм нуждается в постоянном пополнении запасов витамина А. В ходе дальнейших исследований первая схема зрительного цикла по Уолду все более и более уточнялась. Суммируя собственные наблюдения, а также работы других исследователей. Блисс мог уже в 1948 г. предложить иную, более подробную схему превращения зрительного пурпура в организме под влиянием освещения:



Первый продукт расщепления зрительного пурпура — вещество оранжевого цвета носит нестойкий характер, откуда его название — «преходящий оранжевый». Из схемы видно, что только первая фаза превращения зрительного пурпура связана с воздействием света и представляет собой фотохимическую реакцию, все же остальные продукты превращения и последующего расщепления возникают в результате химических реакций. «Преходящий оранжевый» обнаруживается только при пониженной температуре, так как в ходе термической реакции он быстро подвергается дальнейшим превращениям в так называемый «индикаторный желтый» — вещество, меняющее свой цвет в зависимости от реакции среды. Индикаторный желтый имеет в кислой и нейтральной среде интенсивно оранжевую окраску, в щелочной — слабо желтую. Конечные продукты расщепления, особенно легко образующиеся в кислой среде, бесцветны. Индикаторный желтый может превращаться в бесцветный ретинен либо непосредственно в витамин А. По представлениям Блисса, процесс образования из зрительного пурпура витамина А носит энзиматический характер, на что еще в 1934 г. указывал В. А. Энгельгардт (1934).

ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И СВОЙСТВА ЗРИТЕЛЬНОГО ПУРПУРА (РОДОПСИНА И ПОРФИРОПСИНА) И РЕТИНЕНОВ

Подробные обзоры о светочувствительных веществах сетчатки принадлежат Т. В. Венкстерн (1949), Уолду (1953) и Мортону (1951). Как известно, в фоторецепторах сетчатки разных животных находятся в основном 3 светочувствительных пигмента: родопсин, порфиросин и йодопсин. Первый из этих пигментов — родопсин — входит в состав внешних сегментов сетчатки морских и наземных животных, порфиросин встречается в тех же элементах сетчатки преимущественно пресноводных рыб. В отличие от первых двух пигментов йодопсин встречается лишь в колбочковых элементах сетчатки.

В сетчатке некоторых земноводных, рептилий, рыб и беспозвоночных животных выделен еще ряд пигментов, подробная характеристика которых приведена в работе Мортон и Гудвина (1956).

Родопсин

Адсорбционный спектр родопсина в водном растворе состоит из трех полос поглощения: α -максимум поглощения около 500 $m\mu$ (с этой полосой связано в основном палочковое зрение), очень малая полоса β -максимум около 350 $m\mu$ и высокая узкая γ -полоса с максимумом поглощения около

278 мμ. Первые две полосы α и β связаны с каротиноидной (хроматофорной) простетической группой, а γ-полоса — с белком, входящим в состав родопсина, — опсином.

Хроматофорная группа родопсина составляет около 1% веса всей молекулы родопсина, а основную массу ее составляет опсин. По данным Даулинга и Уолда (Dowling и Wold, 1958), присутствующая в молекуле родопсина хроматофорная группа стабилизирует опсин. У А-авитаминозных животных исчезновение из сетчатки витамина А сопровождается и уменьшением содержания в ней опсина.

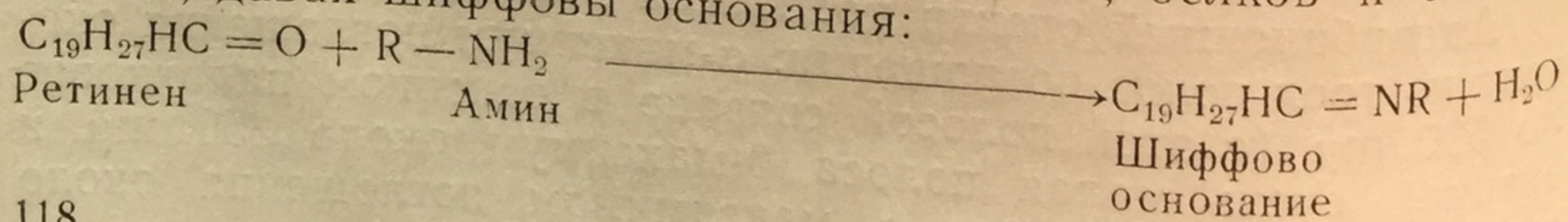
Родопсин, как и каждый белок, отличается видовыми различиями, которые находят свое отражение в некоторых сдвигах полос поглощения.

При обесцвечивании родопсина освобождаются две SH-группы (на каждую молекулу ретинена); в свою очередь синтез родопсина из ретинена и опсина также зависит от наличия свободных SH-групп. Возможно, что связь каротиноидной простетической группы с опсином осуществляется через SH-группы, а освобождение этих групп связано с передачей палочками электрической энергии в зрительный нерв.

Продукты превращения родопсина. Ретинен

Изучение структуры ретинена и выделение его в кристаллическом виде связано с работами Мортон и его сотрудников, показавших, что ретинен, образующийся при выцветании родопсина, представляет собой альдегид витамина А [Болл, Гудвин и Мортон (Ball, Goodwin и Morton, 1948)]. Одно из наиболее существенных различий между ретиненом и витамином А — это различие в реактивности. Витамин А относительно инертен, в то время как ретинен легко доступен целому ряду реакций — конденсации, окислению, восстановлению и другим, обусловленным присутствием в молекуле ретинена альдегидной группы, которая особенно активна благодаря связи с длинной ненасыщенной углеродной цепью. Весьма вероятно, что не только в сетчатке, но и в других тканях ретинен является необходимым звеном в обмене витамина А и активным участником обменных процессов, связанных с присутствием в тканях этого витамина.

Как и другие альдегиды, ретинен реагирует с сульфгидрильными соединениями и легко конденсируется с аминокислотами, давая шиффовы основания:



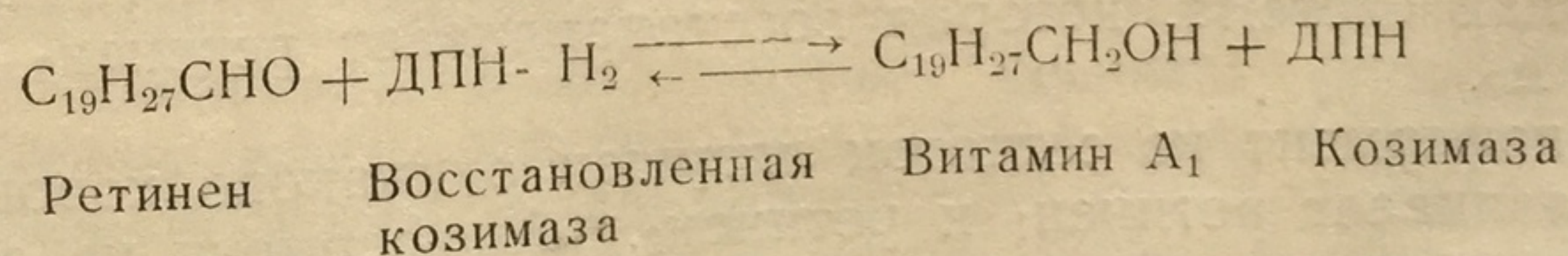
Интересным свойством этого комплекса является его способность изменять окраску в зависимости от pH среды. Такая перемена в окраске характерна лишь для алифатического аминного комплекса ретинена, так как чистый ретинен бесцветен и индикаторными свойствами не обладает. Поэтому Уолд считает, что такой продукт разложения родопсина, как индикаторный желтый, является комплексом, образованным при конденсации ретинена с аминными группами опсина. Однако, по данным Коллинса (1953), добавление к раствору родопсина формальдегида, блокирующего свободные аминные группы, не препятствовало при последующем освещении появлению в начальной фазе реакции «индикаторного желтого». Это дает основание предположить, что «индикаторный желтый» является, по-видимому, самостоятельным веществом, а не продуктом реакции ретинена с аминными группами различных соединений сетчатки.

При обесцвечивании порфириопсина, в состав которого входит витамин A₂, образуется каротиноид-ретинен₂. Ретинен₂ является альдегидным аналогом витамина A₂ и по своим свойствам сходен с ретиненом₁.

Преобразование ретинена в витамин А. Ретиненредуктаза и ферментные системы, участвующие в восстановлении ретинена

Значительное внимание исследователей было сосредоточено на изучении процессов дальнейшего превращения ретинена и восстановления его в витамин А. Опыты, проведенные *in vitro*, показали, что превращение ретинена в витамин А осуществляется ферментной системой, в которой коферментом является восстановленная козимаза (восстановленный кофермент I или восстановленный дифосфопиридиннуклеотид-ДПН-H₂). Основным процессом заключается в переносе двух атомов водорода с ДПН-H₂ на ретинен, в результате чего его альдегидная группа превращается в первичную спиртовую группу витамина А. Перенос водорода осуществляется при участии апофермента, первоначально выделенного из сетчатки и названного Уолдом ретиненредуктазой.

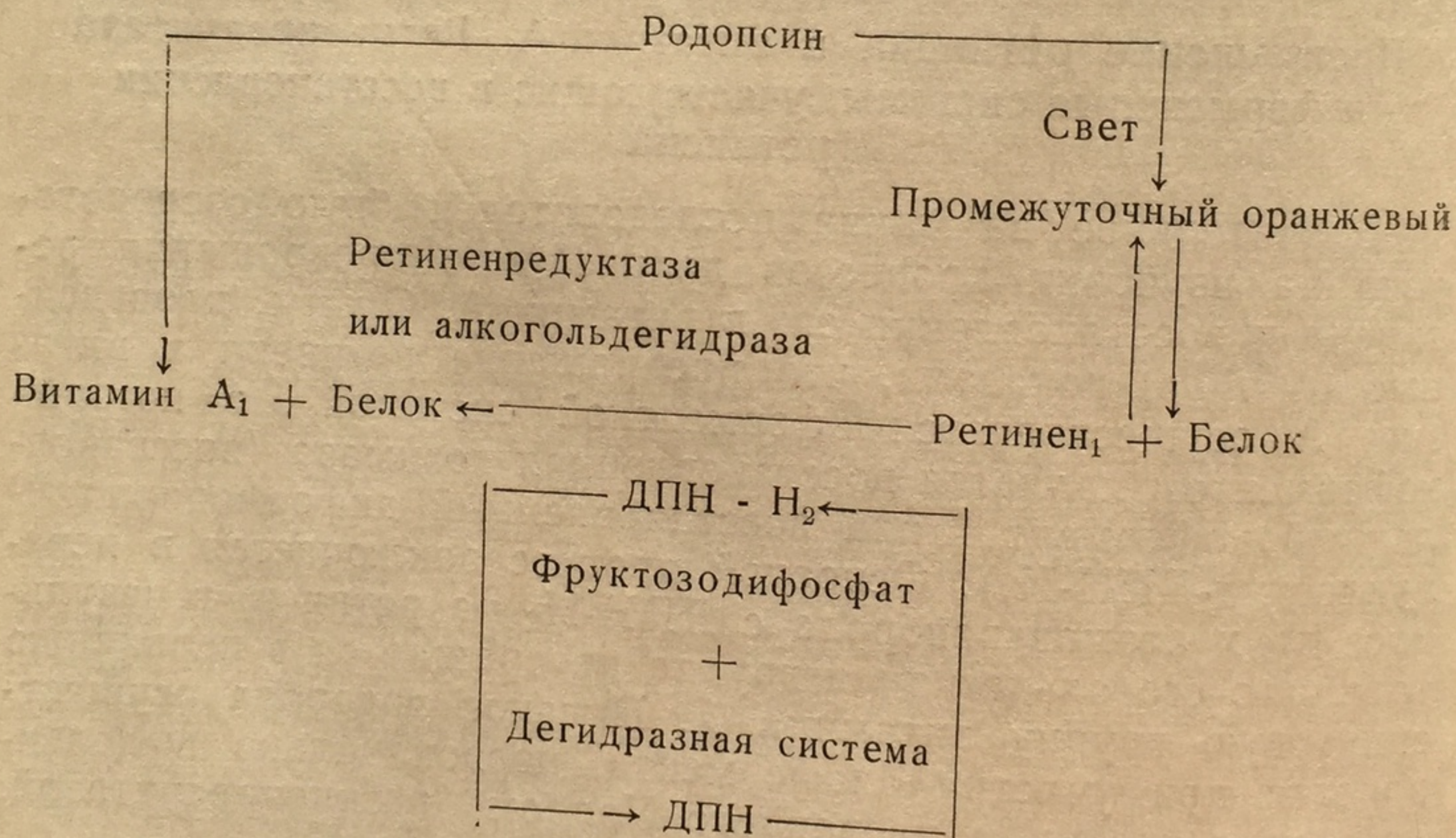
Ретиненредуктаза или алкогольдегидраза



По своим свойствам ретиненредуктаза относится к распространенной группе ферментов, принимающих участие в процессах биологического окисления и восстановления. К таким ферментам, катализирующим равновесие между различными

спиртами и их альдегидами, принадлежит алкогольдегидраза — фермент, давно уже выделенный из тканей печени, почек и кишечника животных, а также из дрожжей. Как показали исследования Блисса, а затем и Уолда, превращение ретинена в витамин А и поддержание равновесия между ними катализируется не только ретиненредуктазой, выделенной из сетчатки животных, но и алкогольдегидразой, выделенной из печени лошадей. Последнее указывает, что нет необходимости давать какое-либо специальное название ретиненредуктазе и отделять ее по действию от алкогольдегидраз других тканей животных. В отличие от алкогольдегидраз животных тканей (печени лошадей) алкогольдегидраза дрожжей не катализирует превращение ретинена в витамин А.

В соответствии со схемой, приведенной Уолдом (1950), система ретиненредуктазы или алкогольдегидразы, находящаяся во внутренних сегментах палочек, сопряжена со второй дегидразной системой, которая восстанавливает дифосфопиридиннуклеотид — ДПН, используя в качестве донора водорода производное фруктозодифосфата (вероятно, 3-фосфоглицериновый альдегид).



В палочках пресноводных рыб имеется аналогичная ферментная система, которая восстанавливает ретинен₂ в витамин А₂.

Апофермент из сетчаток лягушек одинаково хорошо восстанавливает ретинен₁ и ретинен₂. Апофермент из сетчаток пресноводных рыб также одинаково действует на оба ретинена. Таким образом, можно считать, что существует один апофермент — ретиненредуктаза, который вместе с коферментом ДПН-Н₂ восстанавливает оба ретинена в соответствующие витамины А.

Взаимодействие токоферола

Открытие мин палочков

мин А, но и нентом козим

Козимаза

шаются в пр освобождаются приготовления а также току мазу от разро зом, никотин том козима от разрушен ретиненредук вия двух ви димых для зрения. В эт мин — витам

который, по нерации зри (Collins, Gre В сетчат ные количес фотохимичес ясны.

Наблюде лягушки, к кубировалас мерно 10% в ней in vi ний аналог бавление к на. Дополни

лия снова до 40%. Д ном эпите ление к го значительн

псина. В эт тельные фе ного пурпу под влияни

Взаимодействие витамина А, никотиновой кислоты, токоферола и витамина В₆ в системе ретиненредуктазы

Открытие системы ретиненредуктазы показало, что в химии палочкового зрения принимает участие не только витамин А, но и никотинамид, являющийся центральным компонентом козимазы.

Козимаза и ее восстановленная форма быстро разрушаются в присутствии нуклеотидазы — фермента, который освобождается из клеток при разрушении их в процессе приготовления тканевых кашиц. Добавление никотинамида, а также токоферола предохраняет козимазу и дигидрокозимазу от разрушающего действия нуклеотидазы. Таким образом, никотинамид является не только основным компонентом козимазы, но в свободном состоянии предохраняет ее от разрушения и способствует ее восстановлению. Система ретиненредуктазы является примером тесного взаимодействия двух витаминов — витамина А и никотинамида, необходимых для обеспечения нормального химизма палочкового зрения. В этих же процессах участвует еще и третий витамин — витамин Е, а по некоторым данным, и витамин В₆, который, по-видимому, принимает участие в процессе регенерации зрительного пурпура [Коллинс, Грин и Мортон (Collins, Green и Morton, 1954)].

В сетчатке различных животных обнаружены значительные количества рибофлавина, роль и значение которого в фотохимических процессах, происходящих в сетчатке, еще не ясны.

Регенерация родопсина

Наблюдения, проведенные над изолированной сетчаткой лягушки, которая была полностью обесцвечена и потом инкубировалась в темноте, показали, что ресинтезируется примерно 10% того количества родопсина, которое образуется в ней *in vivo*. Такие же результаты получены при проведении аналогичных исследований с гомогенатом сетчатки. Добавление к гомогенату козимазы удваивало выход родопсина. Дополнительное введение в систему пигментного эпителия снова удваивало выход, доводя ресинтез родопсина до 40%. Действующим фактором, заключенным в пигментном эпителии, является, по-видимому, витамин А, и добавление к гомогенату сетчатки любого источника витамина А значительно увеличивает в этих случаях образование родопсина. В этом же направлении действуют и некоторые дыхательные ферменты, кислород и т. д. Восстановление зрительного пурпура ускоряется также при повышении температуры, под влиянием пиридоксальфосфата и при воздействии света.

На последующее восстановление родопсина оказывает большое воздействие спектральный состав света, под влиянием которого происходило выцветание родопсина. Для восстановления родопсина необходимо присутствие аденозинтрифосфата и кислорода. Кислородное голодание нарушает накопление зрительного пурпура в сетчатке.

В настоящее время ресинтез родопсина успешно осуществляется *in vitro* в системе, состоящей из четырех компонентов. В их число входят: источник витамина А в виде концентрата печеночного жира рыб, алкогольдегидраза из печени лошадей, козимаза дрожжей и опсин, полученный из сетчатки лягушек или рогатого скота.

Опытами Уолда было показано, что для синтеза родопсина требуется наличие специфического стереоизомера витамина А.

Стереоизомерия вызывает изменения в молекуле витамина А, которые могут иметь значение при реакции изомера с энзимом или с другим видом белка. Процесс синтеза родопсина протекает в два этапа. На первом этапе белковый энзим — алкогольдегидраза катализирует окисление витамина А в ретинен; на втором этапе ретинен конденсируется для образования родопсина с белком опсина и именно эта последняя реакция требует для своего осуществления наличия в системе специфического стереоизомера.

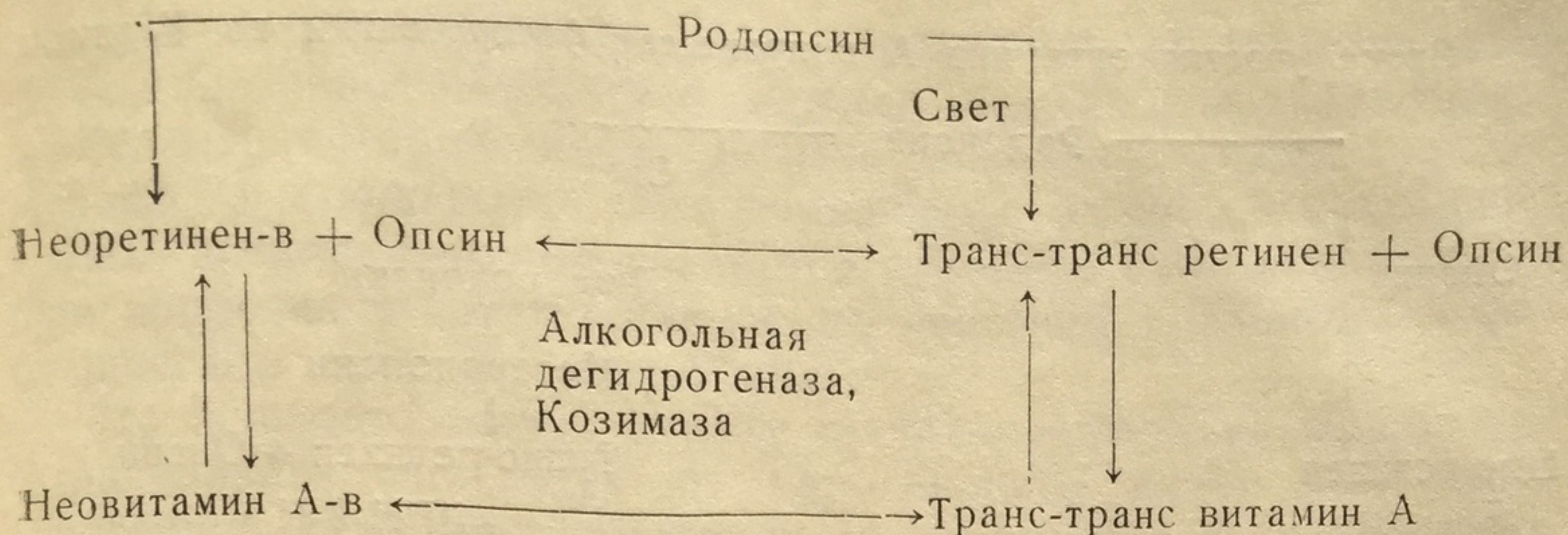
В настоящее время путем окисления соответствующих стереоизомеров витамина А получены 5 изомеров ретинена, из которых только форма, получившая название неоретинен-в, оказывается активной в смысле участия в ресинтезе родопсина.

Необходимость образования специфического стереоизомера для ресинтеза родопсина делает понятным лишь сейчас прежние наблюдения, показавшие, что родопсин, обесцвеченный желтыми лучами, не регенерирует при инкубации в темноте. Такой способностью обладают только растворы, обесцвеченные при воздействии синих и фиолетовых лучей. Сущность этого различия теперь ясна: ретинен изомеризуется лишь при действии лучей, которые он может адсорбировать. Желтый свет не адсорбируется ретиненом. Ретинен, образовавшийся при обесцвечивании родопсина, представляет собой транс-форму, которая должна тем или иным путем приобрести активную конфигурацию неоретинена-в (цис-форму), при наличии которой только и возможна регенерация родопсина (Уолд, 1953).

Уолд предполагает, что изомеризация является необходимым звеном в зрительном цикле витамина А и выражает в соответствии с этим процесс ресинтеза родопсина в виде следующей схемы:

Неоретинен-в +
Неовитамин А-в

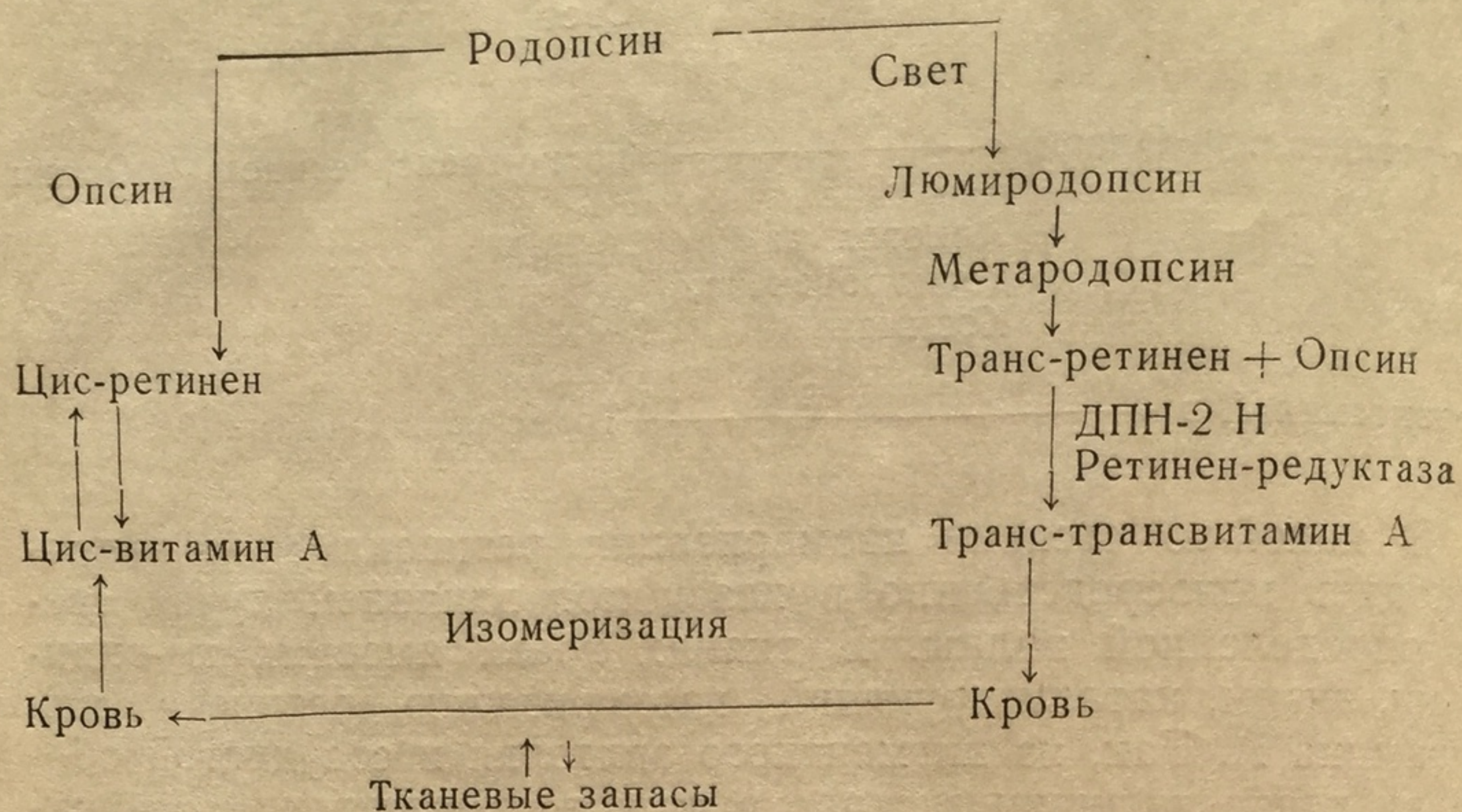
В какой-то
исходить неп
та определен
тому, энзим,
витамина А.
точки глаза
тор, по-видим
допсина из р
энзима, назва
зано Хьюббар
того скота.
тому, объяс
использовать
на *in vitro*. Б
текает не в
мина А межд
ного рода ди
рованного к
туда — во вр
была устано
щее время м
да обмен нос
В процесс
реходит в то
появившейся
сетчатка изб
по своей сте
11-цис-витами
11-цис-витами
развитие у А
в то время к
добного влия
ное действие
предположен
сти к изомер
тамин А-в я



В какой-то степени изомеризация ретинена может происходить непосредственно в глазу под влиянием лучей света определенной волны. В тканях глаза имеется, по-видимому, энзим, катализирующий изомеризацию ретинена или витамина А. Так, из пигментного эпителия и сосудистой оболочки глаза лягушки экстрагируется воднорастворимый фактор, по-видимому, белковой природы, ускоряющий синтез родопсина из ретинена и витамина А. Существование такого энзима, названного ретиненизомеразой, было недавно доказано Хьюббардом (1955), выделившим его из сетчатки рогатого скота. Наличием такого энзима можно, по-видимому, объяснить способность тканей лягушки и крысы использовать синтетический витамин А для синтеза родопсина *in vitro*. Большая часть цикла изомеризации, однако, протекает не в сетчатке, а путем обмена стереоизомера витамина А между сетчаткой и циркулирующей кровью. Подобного рода диффузия витамина А из сетчатки глаза, адаптированного к свету, в окружающие ткани и ток крови, а оттуда — во время темновой адаптации — обратно в сетчатку была установлена Уолдом еще в 1935—1936 гг. В настоящее время можно к этому лишь добавить, что подобного рода обмен носит стереохимически избирательный характер.

В процессе зрительного акта из сетчатки витамин А переходит в ток крови в основном в виде транс-транс-формы, появившейся при выцветании родопсина, а при его ресинтезе сетчатка избирательно связывает неовитамин А-в, который по своей стереохимической конфигурации носит название 11-цис-витамин А. Имеются наблюдения, указывающие, что 11-цис-витамин А в определенных дозах предотвращает развитие у А-авитаминозных животных изменений в сетчатке, в то время как такая же доза транс-транс витамина А подобного влияния не оказывает. Это подчеркивает избирательное действие на сетчатку 11-цис-витамина А. Существует предположение, что утрата организмом человека способности к изомеризации витамина А и превращения его в неовитамин А-в является одной из причин заболевания пигмент-

Схема участия витамина А в процессах фоторецепции по Уолду



ным ретинитом [Хацинов, Милман, Орошник и Розен (Chatzinoff, Millman, Oroshnik и Rosen, 1958)].

Витамин А, поступающий в общий ток кровообращения и тканевые запасы, в организме теплокровных животных в какой-то мере может изомеризоваться при температуре тела. Так как в этих условиях процесс протекает очень медленно, весьма вероятно, что он катализируется присутствующей в тканях, в частности в тканях глаза, уже указанной ретинен-изомеразой (см. схему).

По некоторым данным, витамин А принимает участие в механизме действия зрительных пигментов только в поляризованном состоянии [Краусс и Грунд (Krauss и Grund, 1956)].

ЙОДОПСИН

В колбочках сетчатки, функция которых связана с процессом дневного зрения, находится светочувствительный пигмент — йодопсин, впервые выделенный Уолдом вместе с родопсином из сетчатки цыпленка. Йодопсин чувствителен к красному цвету, в то время как родопсин на него реагирует в значительно меньшей степени.

При экспериментальном изучении А-витаминной недостаточности некоторыми авторами было найдено, что колбочковое зрение ухудшается вместе с нарушением палочкового зрения и оба эти процесса восстанавливаются под влиянием каротина или витамина А. Сезонные нарушения колбочковой адаптации, связанные с недостаточным содержанием витамина А в пище, обнаружили у здоровых людей Рейхель и Блехерт (Reichel и Bleichert). Йодопсин, подобно своему палочковому аналогу, является производным белка и кароти-

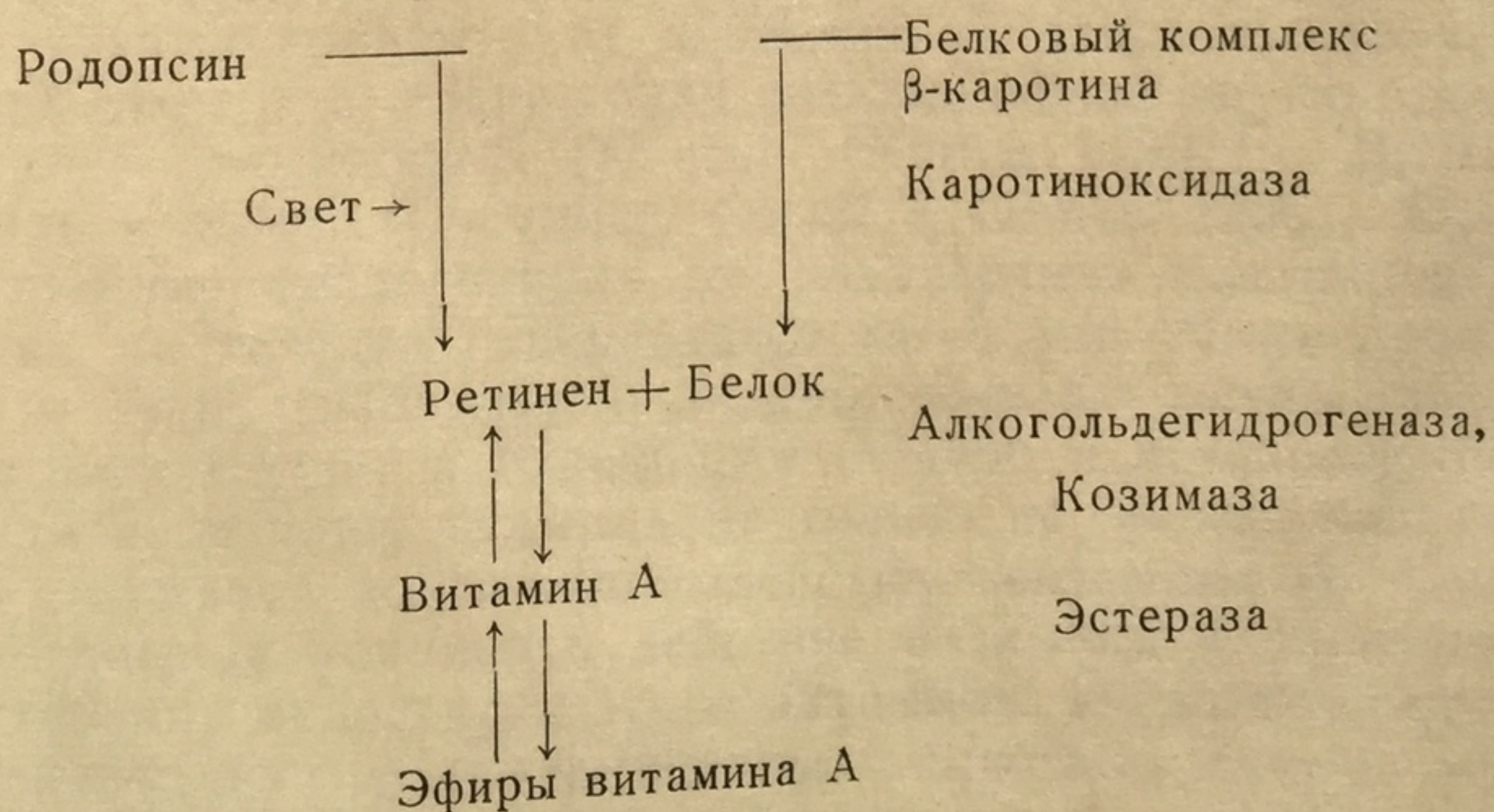
ноидов. Каротиноидные компоненты этих пигментов идентичны. Основное различие йодопсина и родопсина заключается в белках, которые носят разные названия: опсин, заключенный в палочках, обеспечивающих ночное — скотопическое — зрение, получил известное название скотопсина, а опсин колбочек в соответствии с их участием в дневном — фотопическом зрении — фотопсина.

Из адаптированной к свету сетчатки цыпленка можно экстрагировать свободную от каротиноидов смесь этих двух протеинов. При инкубировании их в темноте в присутствии неоретинена-в образуется смесь из родопсина и йодопсина, не отличимая от такой же смеси, которая получается из сетчатки цыпленка, адаптированной к темноте.

В опытах *in vitro* неоретинен-в синтезирует йодопсин значительно скорее, чем родопсин. Это находится в полном соответствии с хорошо известными наблюдениями, указывающими, что темновая адаптация в колбочках протекает быстрее, чем в палочковом аппарате.

Превращения витамина А в сетчатке и других тканях организма

Изучение превращения витамина А в сетчатке позволило Уолду высказать предположение об известном сходстве превращения витамина А в глазу и в других органах и тканях (Уолд, 1954). Центральное место в этом превращении Уолд отводит альдегиду витамина А — ретинену, отличающемуся, как указывалось, высокой химической активностью. По-видимому, превращаясь в ретинен, витамин А и принимает участие в ряде биохимических процессов. Широкое распространение в различных тканях алкогольдегидразы делает весьма вероятным предположение, что взаимопревращения ретинена и витамина А могут иметь место не только в сетчатке, но и в любой ткани организма. Ретинен рассматривается Уол-



дом и как обязательный промежуточный компонент на пути превращения β -каротина в витамин А.

Свои представления об обмене витамина А Уолд изображает в виде схемы, причем та часть ее, которая отведена превращению в организме β -каротина, носит исключительно предположительный характер, так как совершенно не доказано наличие в тканях каротиноксидазы.

Следует подчеркнуть, что исходным соединением, по схеме Уолда, является не просто β -каротин, а комплекс его с белком. Только в таком виде каротин может подвергаться воздействию ферментов. Образование эфира витамина А, на котором заканчивается схема Уолда, не является конечным этапом обмена витамина А. Эти эфиры подвергаются гидролизу с образованием витамина А-спирта и только в таком виде участвуют в метаболических процессах.

ВЗА
и д

Влияни
му, в нек
рые устан
на А и об
ряд экспе
Однако м
не изучен
противоре
зи с этим
на А с др
ся ограни

Франк
устранени
мых вита
животных
ряд автор
дрожжей
шими до
няя при
ков гипе
Корниль
последую
влияния
(Мур и
По данн
добавлен
даже уси
ность ти
и в усло
блюдения
вается, е

ГЛАВА 8

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ВИТАМИНОМ А И ДРУГИМИ ВИТАМИНАМИ В ОРГАНИЗМЕ

Влияние витамина А на организм находится, по-видимому, в некоторой зависимости от тех взаимоотношений, которые устанавливаются в организме между обменом витамина А и обменом других витаминов. Об этом свидетельствует ряд экспериментальных и отчасти клинических наблюдений. Однако механизм подобных взаимоотношений совершенно не изучен, а имеющиеся сведения по этому поводу часто противоречивы, что не дает возможности их обобщить. В связи с этим при изложении вопросов взаимодействия витамина А с другими витаминами в организме нередко приходится ограничиваться одной лишь констатацией фактов.

ВИТАМИН А И ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Франк был одним из первых, кто указал на возможность устранения вредного действия больших доз жирорастворимых витаминов путем одновременного добавления в пищу животных витаминов, растворимых в воде. В дальнейшем ряд авторов нашел, что добавление в пищу животных свежих дрожжей предупреждает потерю в весе, вызванную большими дозами концентрата витамина А (вогана), не устраняя при этом и не задерживая возникновения других признаков гипервитаминоза-А [Кантер (Kanter, 1934); Шевалье, Корниль и Комб (Chevalier, Cornil и Combe, 1935)]. Однако последующие исследования не подтвердили благоприятного влияния на течение гипервитаминоза-А как самих дрожжей (Мур и Уонг, 1945), так и входящего в их состав тиамин. По данным Веддер и Розенберга (Vedder и Rosenberg, 1938), добавление в пищу тиамин не только не обезвреживает, но даже усиливает токсическое действие витамина А. Способность тиамин усиливать действие витамина А проявляется и в условиях недостатка этого витамина. По имеющимся наблюдениям рост А-авитаминозных животных (крыс) усиливается, если одновременно с витамином А вводится и тиа-

мин [Дей, Портер и Келли (Dye, Porter и Kelly, 1947)]. Однако каких-либо закономерностей во взаимоотношениях между витамином А и тиамином установить не удастся. Изменение содержания витамина А в пище не влияет, по-видимому, на потребность животных в тиамине. Увеличение или уменьшение содержания в пище тиамината также не оказывает влияния на потребность в витамине А.

Взаимоотношения между витамином А, производными никотиновой кислоты и витамином В₆ в процессах фоторецепции указаны выше (см. стр. 121).

ВИТАМИН А И ВИТАМИН С

Мурикан и Мишель (Mouriquant и Michel) еще в 1922 г. обнаружили, что токсическое действие рыбьего жира на организм морских свинок, напоминающее по изменениям в костях экспериментальный скорбут, может быть устранено добавлением в пищу животных свежего неавтоклавированного сена. Этими же авторами было сообщено о потере фруктовыми соками антискорбутного действия в тех случаях, когда одновременно с соком принимался и рыбий жир. Данные Мурикан и Мишель позднее были подтверждены Бессоновым (Bezssonoff, 1923), а затем и другими авторами, которые отметили, что введение витамина С предотвращает нарушение формирования костей, наступающее у животных под влиянием рыбьего жира. Пользуясь уже не рыбьим жиром, а концентратом витамина А, Вендт и Шредер (1935) также нашли, что витамин С задерживает потери в весе у морских свинок и крыс, находящихся в состоянии А-гипервитаминоза, и уменьшает накопление в их печени витамина А. В то же время введение больших количеств витамина А вызывает уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в органах и крови [У. А. Кузьминская, 1959; Родад (Rodahl, 1950)] и уменьшает экскрецию ее с мочой (Родад, 1950).

Все эти исследования привели к довольно распространенному представлению о наличии так называемого физиологического антагонизма между витаминами А и С.

Клинические признаки С-витаминной недостаточности описаны также и у людей (детей и взрослых), получавших большие количества витамина А [Андрэ и Ганзен (André и Ganzin, 1954)]. Однако в некоторых случаях даже ежедневный прием 100 000 МЕ витамина А в течение 3 лет не изменял содержание аскорбиновой кислоты в крови у человека, получавшего такие дозы витамина А [Бругген и Страумфьёрд (Bruggen и Straumfjörd, 1948)].

Интересно отметить, что возможность развития вторичного скорбута у животных, в частности у крыс, описана не только при А-гипервитаминозе, но и при недостаточности в

витамины А. Согласно ряду наблюдений, в том числе Джонсона, Обела и Сьёберга (Johnson, Obel и Sjöberg, 1944), отсутствие в пище витамина А приводит у крыс к уменьшению содержания аскорбиновой кислоты в крови и возникновению вторичного скорбута, усиливающегося по мере развития А-авитаминоза. На вскрытии у таких животных, помимо признаков А-витаминной недостаточности, найдены и характерные для скорбута изменения в зубах. Устранение А-авитаминоза приводило к повышению содержания аскорбиновой кислоты в крови и восстановлению нормального строения зубов. Добавление в пищу А-авитаминозных крыс по 2 мг аскорбиновой кислоты несколько задерживало развитие признаков скорбута, но не предотвращало их возникновения. Таким образом, при отсутствии витамина А нарушается, по видимому, не только синтез аскорбиновой кислоты, но и использование ее организмом.

Иное объяснение развития вторичного С-авитаминоза при недостатке витамина А было предложено С. Д. Балаховским (1956). Учитывая, что разрушение аскорбиновой кислоты катализируется медью, действие которой тормозится каротиноидными полиенами, в том числе витамином А. С. Д. Балаховский предположил, что повышенное разрушение витамина С в организме при А-авитаминозе, приводящее к развитию вторичного скорбута, может зависеть от выпадения тормозящего эффекта каротиноидов на каталитическую активность меди.

Истинный характер взаимоотношений между витаминами А и С пока не ясен. Решение этого вопроса усложняется еще и тем, что далеко не всем исследователям удавалось подтвердить уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в тканях животных, получавших большие дозы витамина А. В частности, Мур и Уонг (1945), Уолкер, Эленбург и Мур (Walker, Eulenburg и Moore, 1947) не наблюдали при гипervитаминозе А у крыс изменений содержания аскорбиновой кислоты в тканях. По их данным, большие дозы витамина С не предохраняют животных от токсического действия витамина А. Против существования антагонизма в действии витаминов А и С говорят также эксперименты С. Н. Мацко и его сотрудников (1946), проведенные на морских свинках и крысах и подтвержденные опытами *in vitro*. Этими авторами было показано, что причину разрушения аскорбиновой кислоты в присутствии некоторых жиров *in vitro* следует искать не в витамине А, а в других веществах, частично переходящих вместе с витамином А в неомыляемую фракцию жиров. На отсутствие прямого взаимодействия между витаминами А и С указывают, наконец, и исследования Еглинского (Jeglinski, 1943), который ни химически, ни спектрографически не мог обнаружить уменьшения содержания этих витами-

нов при их совместном инкубировании в течение часа и растворах слюны и желудочного сока.

Следует отметить, что и уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в тканях А-авитаминозных животных не является специфическим признаком А-авитаминоза и наблюдается при других видах пищевой недостаточности, например при недостатке в пище белка (С. Я. Капланский и Л. Машбиц, 1947). Робертсон и Кросс (Robertson и Cross, 1954) на основании наблюдений над образованием коллагена вообще отрицают развитие вторичного скорбута при А-авитаминозе у крыс.

Как предполагает Терруан (Terroine, 1955), различное содержание аскорбиновой кислоты в тканях контрольных и А-авитаминозных крыс может быть объяснено неодинаковыми условиями проведения опытов и недостаточным учетом аппетита животных и количества поедаемого ими корма. Применяя метод спаренного кормления, Марсон и Уолкер (Marson и Walker, 1948) не нашли значительной разницы между содержанием витамина С в тканях животных, получающих и не получающих витамина А.

ВИТАМИН А И ВИТАМИН D

Одной из причин, привлечших внимание к изучению взаимодействия витаминов А и D, явилось известное сходство изменений в костях, которые развиваются при гипервитаминозе А и недостатке в витамине D — рахите.

Существуют наблюдения, указывающие, что большие дозы витамина А смягчают явления гипервитаминоза D, точно так же, как дополнительное введение витамина D снижает токсическое действие витамина А [Юзатц (Jusatz, 1934)]. Например, большие дозы витамина D ускоряют свертывание крови, замедленное при гипервитаминозе А, но не предупреждают возникновения костных переломов, свойственных этому гипервитаминозу (Мур и Уонг, 1945).

Данные о влиянии витамина D на потребность организма в витамине А противоречивы. По некоторым наблюдениям, увеличение содержания витамина D в пище повышает потребность в витамине А. Так, опыты В. Л. Соляниковой (1938), проведенные на крысах, показали, что, несмотря на достаточное содержание витамина А в пище, дополнительная нагрузка витамином D может вызвать ряд признаков А-витаминной недостаточности, кольпокератоз, ксерофтальмию, уменьшение содержания витамина А в крови и органах. В то же время, по данным С. Н. Мацко и его сотрудников (1942, 1951), облученный эргостерин не оказывал выраженного действия на течение А-витаминной недостаточности у крыс и цыплят. В условиях D-гипервитаминоза у крыс

антитоксическим действием обладает не только витамин А, но и каротин. Введение каротина вместе с витамином D при рахите приводит к увеличению содержания известковых солей в скелете [Тенс (Toenes, 1935)]. Наконец, совсем недавно было неожиданно обнаружено, что обильное содержание в кормах у овец каротина при отсутствии в организме достаточных запасов витамина D может явиться одной из причин возникновения рахита [Грант, О'Хара (Grant, O'Hara, 1957)].

ВИТАМИН А И ВИТАМИНЫ К И Е

Витамин К

Дополнительное введение витамина К устраняет один из признаков гипervитаминоза А у крыс — замедление свертывания крови, связанное с пониженной выработкой протромбина [Уолкер, Эйленбург и Мур (Walker, Eulenburg и Moore, 1947)]. На этом основании можно предположить, что избыток витамина А в организме приводит к вторичной К-витаминной недостаточности, связанной с нарушением синтеза витамина К в кишечнике крыс. В отличие от этого у птиц, которые не синтезируют витамина К, введение больших доз витамина А (по 50 000 МЕ в день) не оказывает влияния на протромбиновое время и свертывание крови [Квик и Стефанини (Quick и Stefanini, 1948)]. На другие проявления А-гипervитаминоза, в том числе и на повышенную ломкость костей, витамин К влияния не оказывает.

Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что большие дозы витамина А увеличивают соотношения объема плазмы к объему клеток крови. Добавление витамина К несколько нормализует эти соотношения.

Витамины А и Е

Взаимодействия между этими витаминами описаны в главе о всасывании каротина (стр. 92), а также в главе, посвященной процессам фоторецепции (стр. 121). Витамин А при одновременном введении с витамином Е оказывает, по видимому, известное влияние на обмен холестерина, понижая его содержание в крови и накопление в стенках сосудов (стр. 108). Введение витамина Е предотвращает исчезновение витамина А из печени животных в случаях некоторых отравлений, например при отравлении морских свинок хлорнафталином. В то же время имеются указания, что действие токсических доз витамина А на семенники молодых животных (крыс) усиливается при одновременном добавлении в пищу животных витамина Е [Меддок, Кoen и Уолбах (Maddock, Cohen и Wolbach, 1953)].

А. ... * * *

Из всех изученных форм взаимоотношений витамина А с другими витаминами в организме наиболее выясненным является в настоящее время взаимодействие витамина А, никотиновой кислоты, токоферола и пиридоксина в химических процессах, лежащих в основе фотосрецепции (стр. 121). Менее определенными являются взаимоотношения в ходе этих процессов между витамином А, рибофлавином и аскорбиновой кислотой (Мур, 1945).

По-видимому, и такие процессы, как рост и формирование костей и зубов, также протекают при взаимном влиянии витаминов А, Д и аскорбиновой кислоты, однако механизм этого взаимодействия еще не установлен.

Взаимодействие витаминов А и Д в формировании костной ткани и зубов. Витамин А необходим для нормального роста и развития костной ткани. Витамин Д способствует усвоению кальция и фосфора, что также необходимо для формирования костей и зубов. Витамин А также участвует в процессе формирования зубов.

Витамин А и витамин Д играют важную роль в формировании костной ткани и зубов. Витамин А необходим для нормального роста и развития костной ткани. Витамин Д способствует усвоению кальция и фосфора, что также необходимо для формирования костей и зубов. Витамин А также участвует в процессе формирования зубов.

Опре...
ляется з...
которая...
его физи...
которые...
витамины...
Осно...
ности в...
сти в д...
зиологи...
состоян...
точки з...
у живо...
экспери...
авитами...
показат...
ловеку...
исследо...
ной ст...
в вита...
мина А...
являю...
перевос...
в то в...
витами...
изуч...
К...
ченно...
сятся...
лета...
тельн...
имму...

ГЛАВА 9

ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНЕ А

Определение потребности в том или ином витамине является звеном, завершающим длинную цепь исследований, которая складывается из изучения обмена этого витамина, его физиологического влияния на организм и тех изменений, которые возникают при недостаточном содержании данного витамина в организме.

Основным затруднением при определении норм потребности в витамине А так же, как и при определении потребности в других витаминах, является отсутствие надежных физиологических критериев, позволяющих правильно оценить состояние обеспеченности организма витамином А. С этой точки зрения изучение критериев потребности в витамине А у животных, в частности у крыс, представляющих удобную экспериментальную модель для изучения некоторых форм авитаминозов, может способствовать выработке надлежащих показателей потребности в витамине А применительно к человеку. Следует, однако, учитывать, что экспериментальные исследования на животных (крысах) могут лишь до известной степени способствовать выяснению потребности человека в витамине А в силу некоторых особенностей обмена витамина А у этих животных. Эти особенности, в частности, проявляются в быстром исчезновении запасов витамина А при переводе животных на рацион, лишенный этого витамина, в то время как у человека в аналогичных условиях запасы витамина А относительно стойко удерживаются в организме.

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНЕ А В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К числу показателей, характеризующих степень обеспеченности организма животных (крыс) витамином А, относятся: интенсивность роста, состояние развития зубов и скелета, содержание витамина А в печени и крови, продолжительность жизни животных, состояние потомства, некоторые иммунологические показатели и др.

При определении потребности в витамине А по интенсивности роста крыс, находившихся на пище, лишенной этого витамина и получавших дополнительно различные количества витамина А, было обнаружено, что рост животных (при

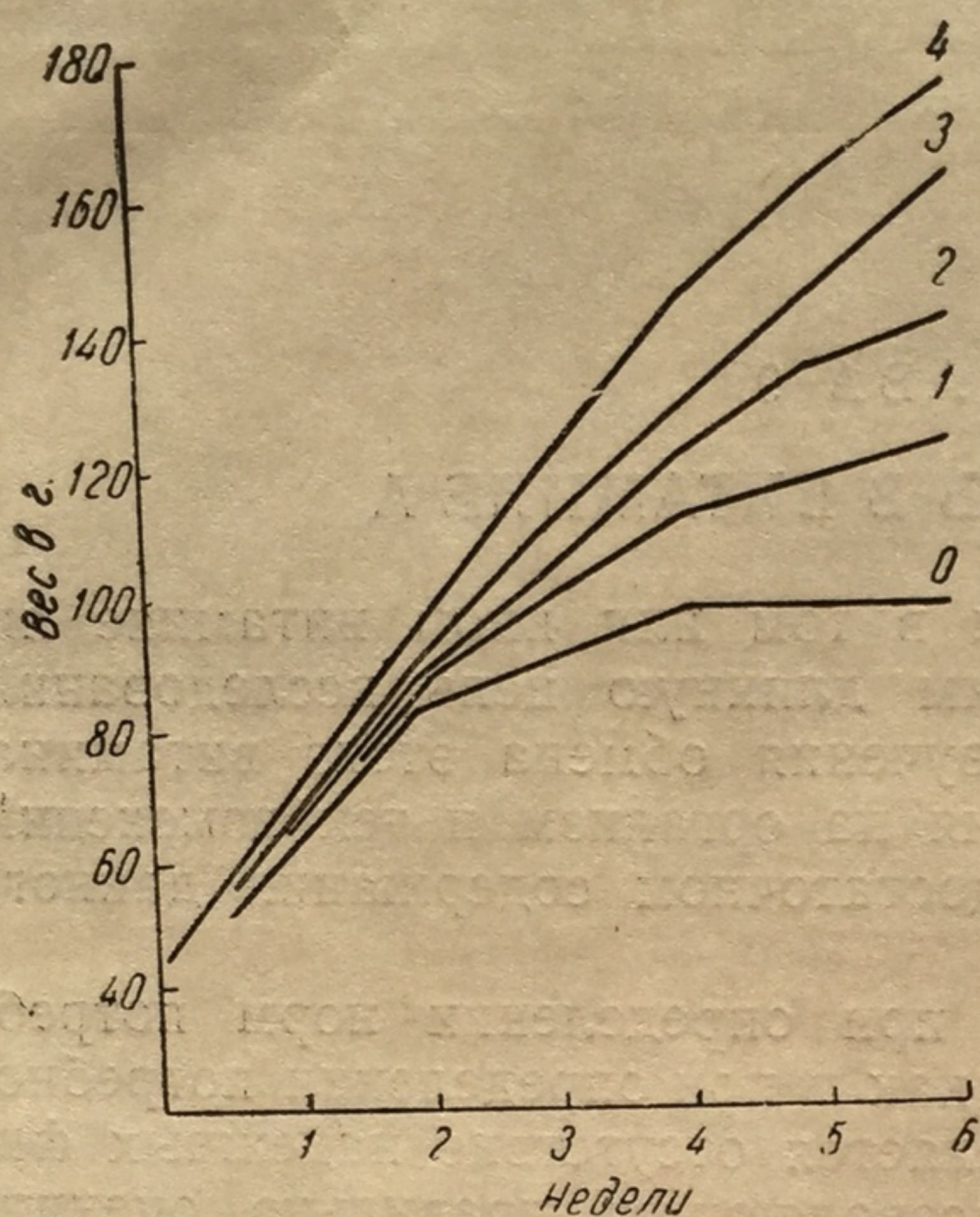


Рис. 7. Влияние дневной дозы витамина А на рост крыс:

0 — не получавших витамин А; 1 — получавших 1 МЕ витамина А; 2 — получавших 2 МЕ; 3 — получавших 10 МЕ; 4 — получавших 25, 50, 100 и 1000 МЕ витамина А.

необходимы для повышения до максимальных пределов содержания витамина А в крови и образования значительных запасов его в печени (табл. 12).

отсутствии проявлений А-витаминной недостаточности) может быть обеспечен при содержании в пище 2 МЕ витамина А на 100 г веса животного (Люис, Боданский, Фолк. и др., 1942). Эта величина обычно и принимается в качестве так называемой минимальной потребности крыс в витамине А. При такой дозе витамина рост самцов происходит более интенсивно, чем рост самок. Однако 2 МЕ витамина А не обеспечивают оптимального роста животных, который достигается при увеличении содержания этого витамина в пище до 25 МЕ (рис. 7). Еще большие количества витамина А

Таблица 12

Влияние различных количеств витамина А в пище крыс на уровень содержания его в крови, запасы в печени и содержание в сетчатке глаза

(из Люис и др., 1942)

Количество витамина А, получаемое крысой за один день в течение 6 недель (в МЕ)	Количество животных в группе	Количество витамина А (в МЕ)		
		в плазме крови (в 100 мл)	в печени (в 1 грамме)	в сетчатке (в 1 грамме)
0	13	0	0	14
1	11	7	0	—
2	31	14	0	20
10	31	35	0	25
25	16	69	3	20
50	15	100	34	—
100	21	112	118	26
1000	26	110	1270	25

Используя в качестве показателя потребности в витамине А продолжительность жизни животных, Шерман и его сотрудники (1949) обнаружили, что при содержании в пище 9—12 МЕ витамина А (на 1 г суховоздушной диеты) продолжительность жизни крыс увеличивается в 3—4 раза по сравнению с животными, получившими лишь 3 МЕ на то же количество пищи. У самок при этом удлиняется репродуктивный период. Особого внимания заслуживает та часть наблюдений Шермана с сотрудниками, в которых было показано, что дальнейшее повышение содержания витамина А в пище (до 24 МЕ) хотя и способствует увеличению запасов витамина А в печени, в то же время оказывается недостаточно эффективным в отношении такого важного функционального показателя, как продолжительность жизни животных.

Примерно такая же величина потребности крыс в витамине А (около 10 МЕ), как и в опытах Шермана и др., была установлена Пауль и Пауль (Paul и Paul, 1946), также использовавших в качестве критериев потребности в витамине А продолжительность жизни животных (табл. 13). Наряду с этим показателем ими учитывались интенсивность роста животных, состояние органа зрения и структуры зубов.

Таблица 13

Средняя продолжительность жизни крыс,
длительно получавших различные количества
витамина А

(из Пауль и Пауль, 1946)

Группа	Количество витамина А в день на 100 г веса крысы в единицах США	Количество животных	Средняя продолжительность жизни всех животных в днях
A	1	23	80 ± 2
B	2	19	234 ± 18
C	4	20	521 ± 28
D	20	20	649 ± 30

Суммируя результаты отдельных исследований (табл. 14), можно прийти к выводу, что величина потребности в витамине А, устанавливаемая для крыс, зависит в значительной мере от выбранного критерия. Обычно если таким критерием являлось обеспечение роста и предупреждение клинических признаков А-витаминной недостаточности, то предел колебаний потребности составлял от 20 до 100 МЕ на 1 кг веса тела. В тех же случаях, когда учитывались содержание витамина А в крови, запасы его в печени, продолжительность жизни, обеспечение повышенной потребности в витамине А

Таблица 14

Суточная потребность крыс в витамине А на кг веса по данным
различных авторов
[из Рубина и Риттера (Rubin и Ritter, 1954)]

Витамин А		Каро- тин (γ)	Показатели, по которым устанавливалась потребность	Автор
МЕ	γ			
10	3		Излечение ксерофталь- мии	Бауман и др., 1934
30	9		Окраска зубов	Ирвинг и Ричардс, 1939
18—22	3,8—4,6	15—20	Кольпокератоз	Жильберт и др., 1940
40	12		Излечение ксерофталь- мии	Хортон и др., 1941
200	60		Поддержание нормаль- ного уровня витамина в крови	Те же
25	7,7	40	Рост	Брауде и др., 1941
20	6		Предупреждение появле- ния признаков недоста- точности	Люис и др., 1942
250	76		Оптимальный рост	Те же
500	152		Поддержание нормаль- ного содержания вита- мина А в крови	» »
1000	302		Запасы в печени	» »
Более			Рост	Каллисон и Кноул, 1945
20				
120	38		Продолжительность жиз- ни	Шерман с сотрудниками, 1945
100	30		Продолжительность жиз- ни, рост и пигмента- ция зубов	Пауль и Пауль, 1946
40	12		Рост	Браун и Стюртвонт, 1949

при воспроизведении потомства и во время лактации и др., потребность в витамине А колебалась в более высоких пре-делах.

Следует учитывать, что ряд приведенных цифр носит пока относительный и условный характер. В частности, нет доста-точных оснований, которые позволяют расценивать высокое содержание витамина А в крови и печени как показатели, характеризующие именно оптимальную обеспеченность ор-ганизма этим витамином. Весьма вероятно, что такие циф-ры в большей степени свидетельствуют об избыточном по-ступлении витамина А в организм и притом в количествах, превосходящих, возможно, физиологическую потребность.

Величина потребности в витамине А при пересчете на 1 кг веса тела (около 40 МЕ) оказывается довольно близ-кой для большинства изученных млекопитающих и для че-ловека [Джилберт, Хоуэлл и Харт (Guilbert, Howell и Hart, 1940)]. В тех случаях, когда при определении потреб-ности в качестве источника витамина А пользовались каро-тином, весовые количества последнего оказывались в

3—4 раза
витамина А.
Данные о
ных приведен

ФАКТОРЫ,

Потребно-
стиной постоян-
ного, возраст
ры окружаю-
щих состо-
яния, а так-
же (при ин-
тестинально-кишеч-

У детей р
животных) п
тела выше
ность в это
ционально у
ности в вита
точно. Сниж
этой возраст
вателями (см
не может ра
повышенной
Этот вопрос,
так как име
что старые ж
отдельных и
нозу, нужда
молодые жи
1956)].

Изменени
симости от
ного характ
свидетельств
достаточност
наблюдения,
офтальмия,
и у мужчин.
животных

3—4 раза больше весовых количеств преформированного витамина А.

Данные о потребности в витамине А у различных животных приведены в подробном обзоре Рубина и Риттера (1954).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНЕ А

Потребность организма в витамине А не является величиной постоянной. Она может колебаться в зависимости от пола, возраста, характера производимой работы, температуры окружающей среды, под влиянием некоторых физиологических состояний таких, например, как беременность и лактация, а также вследствие развития патологических процессов (при инфекционных заболеваниях, болезнях печени, желудочно-кишечного тракта и др.).

Влияние возраста

У детей раннего возраста (а также у молодых растущих животных) потребность в витамине А по отношению к весу тела выше потребности взрослых. Абсолютная же потребность в этом витамине с возрастом увеличивается пропорционально увеличению веса. Данные в отношении потребности в витамине А у пожилых людей определены недостаточно. Снижение содержания витамина А в крови людей этой возрастной группы, обнаруженное некоторыми исследователями (см. стр. 50), не является вполне достоверным и не может рассматриваться как безусловное доказательство повышенной потребности пожилых людей в витамине А. Этот вопрос, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении, так как имеющиеся экспериментальные данные показывают, что старые животные (крысы) для предотвращения развития отдельных изменений в органах, свойственных А-авитаминозу, нуждаются в больших количествах витамина А, чем молодые животные [Ирвинг и Ричардс (Irving и Richards, 1956)].

Влияние пола

Изменения потребности в витамине А у человека в зависимости от пола не носят, по-видимому, строго закономерного характера. Так, например, наряду с наблюдениями, свидетельствующими о том, что симптомы А-витаминной недостаточности медленнее развиваются у женщин, имеются и наблюдения, которые указывают, что при А-авитаминозе ксерофтальмия одинаково часто встречается как у женщин, так и у мужчин. Более определенно влияние пола сказывается у животных (крыс), у которых установлена бо́льшая потреб-

ность в витамине А у самцов и более скорое израсходование ими запасов этого витамина в условиях А-витаминной недостаточности [Бреннер, Хесслер, Брукс и Робертс (Brenner, Hessler, Brookes, Roberts, 1942)].

Беременность и лактация

Потребность в витамине А увеличивается при беременности и в период лактации в связи с переходом части витамина в организм плода и в лактирующую железу. Недостаточное содержание витамина А в пище женщин во время беременности может привести к внутриутробному развитию ксерофтальмии у плода, а у животных — к врожденным порокам развития у потомства.

Физическая работа

Влияние интенсивности физической работы на потребность человека в витамине А не изучалось. Имеющиеся отдельные сообщения о повышении содержания витамина А в крови у людей в условиях дозированной физической нагрузки (Джеймс и Эльджинди, 1953) не позволяют сделать каких-либо выводов об изменении потребности в витамине А под влиянием работы. Недостаточно определены и имеющиеся по этому поводу экспериментальные исследования. Так, например, по наблюдениям Кейт и Митчелл (Keit и Mitchell, 1923), вынужденные движения у животных (крыс), получавших пищу, лишенную витамина А, ускоряли развитие А-авитаминоза и гибель животных. В то же время, по данным других авторов [Геррант, Датчер и Хорнок (Guerrant, Dutcher и Chornock, 1939)], при тех же условиях опыта наблюдалась задержка в развитии ксерофтальмии. Судя по опытам на животных, физическое напряжение может способствовать уменьшению содержания в печени витамина А и, следовательно, и запасов его в организме.

Витамин А не оказывает влияния на тренированность животных, однако нетренированные животные более чувствительны к недостатку витамина А, чем тренированные (Н. Н. Яковлев, 1941).

Влияние внешней температуры

Влияние высокой температуры внешней среды на потребность в витамине А изучали В. В. Ефремов с сотрудниками. Ими было обнаружено повышение потребности в этом витамине у рабочих горячих цехов (В. В. Ефремов, 1958). Другие исследования в этом направлении на людях отсутствуют. Уменьшение содержания витамина А в крови при лихорадочных состояниях и повышении температуры под влиянием

пирогенных веществ может рассматриваться лишь как косвенное доказательство увеличения потребности в этом витамине. При нормализации температуры тела содержание витамина А в крови также возвращается к нормальному уровню даже в том случае, если люди не получали дополнительно витамина А.

Совершенно не изучено влияние низких температур на потребность человека в витамине А, хотя вопрос этот имеет серьезное практическое значение. Как показывают опыты, проведенные на животных (крысах), действие холода повышает потребность животных в витамине А. Животные, находившиеся в условиях холода, быстрее теряли запасы витамина А из печени, продолжительность жизни их укорачивалась [Ершов, Ершов и Гринберг (Ershoff, 1950 и 1952; Ershoff и Greenberg, 1950)], а для поддержания роста требовались большие количества витамина А, чем для поддержания роста животных, находившихся в условиях обычной комнатной температуры [Кайянаги и Одагири (Koyanagi и Odagiri, 1957)].

Влияние рентгеновского облучения

Несмотря на широкое использование в медицинской практике лучистой энергии, в том числе и облучения рентгеновыми лучами, практически ничего неизвестно о том, как сказывается это облучение на потребности человека в витамине А. Отмеченное отдельными авторами повышение содержания витамина А в крови у людей после рентгеновского облучения (Тиле и Харткопф, 1940) никак не позволяет судить об изменении потребности в витамине А у человека под влиянием облучения.

Косвенные указания на возможность увеличения потребности в витамине А в условиях рентгеновского облучения получены в опытах на животных, в которых было установлено, что облучение уменьшает запасы витамина А в печени (Беннетт Л., Беннетт В. и др., 1950). Интересно, что даже кратковременная недостаточность в витамине А, не оставляющая видимых последствий, сказывается на выживаемости крыс при последующем рентгеновском облучении (Ершов и Гринберг, 1953). В то же время большие дозы витамина А могут в известной мере задержать гибель животных (мышей), подвергавшихся облучению летальной дозой рентгеновых лучей [Лангноф и Шенке (Langnof и Schenke, 1957)].

Потребность в витамине А в условиях подъема на высоту

Имеются данные о том, что пребывание в воздухе в течение 1½ часов на высоте 4000 м влекло за собой некоторое снижение содержания каротина в крови у летчиков

(С. М. Гусман, Д. М. Штейнгарт и К. М. Харадзе, 1945). Это дало основание прийти к выводу о том, что высота способствует повышению потребности организма в витамине А. Однако при переходе людей в условия горного климата наблюдалось повышение содержания витамина А в крови (В. С. Асатиани, 1950).

Благоприятные результаты от кормления крыс морковью при последующем подъеме их в барокамере наблюдали Кемпбелл (Campbell, 1939) и другие авторы, которые, однако, так же, как и Кемпбелл, не связывали этот эффект с наличием в моркови каротина.

В опытах, проведенных Г. А. Арутюновым и А. О. Натансоном (1956) на крысах, каротин и витамин А не оказывали влияния на переносимость животными большой высоты. По данным указанных авторов, одночасовое пребывание крыс на высоте 9000 м не сопровождалось какими-либо закономерными изменениями содержания витамина А в печени этих животных.

Таким образом, проведенные до настоящего времени исследования не дают оснований считать, что подъем на высоту оказывает существенное влияние на потребность организма в витамине А.

Потребность в витамине А при периодическом введении

Опыты, проведенные на животных (крысах), показали, что периодическое введение витамина А один раз в неделю в количестве, соответствующем недельной потребности, не отражается на биологическом действии витамина А (С. Н. Мацко и А. Т. Жмейдо, 1956). Сходные данные были получены и в отношении каротина [Рандуан, Гюго и Клозере (Randoïn, Hugot и Clauseret, 1950)]. Таким образом, потребность в витамине А у животных может быть обеспечена при периодическом его введении. Если эти данные подтвердятся и в отношении человека, они будут иметь большое значение для профилактики А-гиповитаминозных состояний, особенно если учесть неравномерность поступления витамина А с пищей.

ПОТРЕБНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНЕ А

Для определения суточной потребности человека в витамине А и каротине в настоящее время наметились два пути исследования. Первым является метод клинико-гигиенических исследований. При этих исследованиях тщательно изучается питание населения и определяется содержание витамина А и каротина в суточных рационах, характерных для питания определенных групп населения. Полученные данные

сопоставляются с результатами клинического обследования, во время которого специальное внимание обращается на наличие или отсутствие у обследуемых признаков авитаминоза или гиповитаминоза А. Дополнительное изучение таких показателей, как рождаемость, детская и общая смертность, заболеваемость и пр., дает ряд ценных указаний, позволяющих в условиях наблюдения над человеком наиболее близко подойти к решению вопроса об оптимальной потребности в витамине А. Такие же исследования могут проводиться и на фоне профилактического обеспечения питания отдельных групп населения определенными ежесуточными количествами витамина А или каротина.

Второй путь — клинико-экспериментальный — заключается в определении потребности в витамине А на основании наблюдений над добровольцами, длительное время находившимися на диете, лишенной, по возможности полностью, витамина А, но полноценной в отношении всех остальных ингредиентов. Подобные наблюдения проводились также с целью изучения симптомов, характерных для начальных форм А-авитаминоза и выяснения последовательности их возникновения (см. стр. 174). Обследуемые при этом получают А-авитаминозную диету до момента обнаружения у них отдельных признаков А-авитаминоза, после чего определяется то количество витамина А или каротина, которое при систематическом ежесуточном введении в организм способно со временем устранить проявления А-витаминовой недостаточности. Возможно и такое проведение исследований, при котором испытуемые с самого начала наблюдений получают в дополнение к А-авитаминозной диете определенные количества витамина А или каротина. В последнем случае изучение идет по пути профилактического опыта, во время которого определяется доза витамина, способная предохранить организм человека от авитаминоза А. В результате подобных исследований фактически может быть установлена так называемая минимальная потребность, которая затем увеличивается для обеспечения предполагаемой оптимальной потребности человека, размеры которой до настоящего времени не установлены.

Основными затруднениями при определении потребности в витамине А являются недостаточно четкое представление о показателях, характеризующих ранние проявления А-витаминовой недостаточности у человека, и сложность их обнаружения. Отдельные исследователи при определении потребности часто ориентируются на различные показатели, не учитывая при этом, что у человека так же, как и у животных, размеры суточной потребности в витамине А будут существенно отличаться в зависимости от того, какой из признаков недостаточности учитывался при проведении на-

блюдений. Так, например, из наблюдений над детьми известно, что размеры потребности, рассчитанные по изменению содержания витамина А в крови, в 5—10 раз превосходят потребность, установленную по изменениям способности глаза к темновой адаптации (табл. 15).

Таблица 15

Результаты определений суточной потребности в витамине А
и каротине по данным различных авторов
(из Руббина и Риттера, 1954)

	Витамин А		Каро- тин в γ на 1 кг веса	Критерии	Литературные источники
	МЕ на 1 кг веса	в γ на 1 кг веса			
Дети	20	6		Темновая адаптация	Люис и Хед, 1939
	150—200	30—61		Содержание в крови	Люис и Боданский, 1939
	25—55	7—16,5	26—62	Вес, темновая адаптация	Боэр и Каллисон, 1939
	18	5,5	43	Вес, темновая адаптация	Вагнер, 1940
Взрослые	81	24,5		Темновая адаптация	Ботшельдер и Эбс, 1949
	2 500 ¹	760	4 500	Темновая адаптация и содержание в крови	Хюм и Кребс, 1949
	5 000 ²			Рекомендуемые нормы	Национальный исследовательский совет США

¹ На одного человека в день.

² В среднем 1000 МЕ витамина А и 4000 МЕ каротина.

Данные, приведенные в табл. 15, свидетельствуют о наличии в ряде случаев значительных расхождений в размерах потребности, причем не только тогда, когда при установлении потребности были использованы различные показатели (колебания веса тела, нарушения темновой адаптации, уменьшение содержания витамина А в крови), но и в тех случаях, когда определения основывались на одном и том же показателе, а именно на нарушении темновой адаптации. В меньшей степени в данном случае эти расхождения зависят от самой техники измерения адаптации. Основную их причину следует искать в характере предшествовавшего питания и в размерах тех запасов витамина А, которые имелись у обследуемых до перехода на экспериментальную диету. Величина расходования организмом и быстроту появления отдельных признаков недостаточности витамина А.

Наиболее тщательное изучение потребности человека в витамине А и каротине было проведено под руководством Хюм и Кребс (1949) в Шеффилде (Англия) в годы второй мировой войны. Во время исследований, продолжавшихся около 2 лет, установлено, что 1300 МЕ витамина А или 20 МЕ предохраняющей человека от таких проявлений А-витаминной недостаточности, как нарушения темновой адаптации и снижения содержания витамина А в крови. Для обеспечения индивидуальных различий в потребности и с учетом так называемой «страхующей надбавки» эта доза была увеличена до 2500 МЕ. Необходимо, однако, отметить, что почти все находившиеся под наблюдением обладали, по-видимому, значительными запасами витамина А и что у большинства из них, несмотря на длительное пребывание на А-авитаминозной диете, не удалось добиться появления отчетливых признаков авитаминоза (см. стр. 176).

Большие трудности возникли при расчете потребности в витамине А по каротину, так как еще до опытов в Шеффилде было известно, что показатели витаминной ценности продукта, содержащего каротин, установленные химическими и биологическими методами исследования, значительно расходятся между собой [Каллисон и Орент-Кейлис (Callison и Orent-Keiles, 1947)]. Одна международная единица каротина по своим витаминным свойствам оказывается в 2 или 3 раза менее активной, чем одна международная единица витамина А.

При исследованиях в Шеффилде было установлено, что суточная потребность в каротине с учетом все той же «страхующей» надбавки при обязательном условии полного всасывания каротина составляет 3000 МЕ. Во время этих же исследований найдено, что для фактического обеспечения взрослого человека 3000 МЕ β -каротина необходимо ежедневно вводить каротин в количестве 12 000 МЕ в том случае, если источником его в пище является вареная морковь, 5500 МЕ — морковь гомогенизированная, 7500 МЕ — шпинат или капуста и, наконец, 4000 МЕ при введении β -каротина, растворенного в масле. Учитывая такие широкие колебания в содержании каротина, необходимого для обеспечения фактической потребности организма в витамине А, в качестве средней компромиссной суточной дозы было рекомендовано 7500 МЕ или 4500 γ β -каротина.

Нормы потребности в витамине А и их оценка

Основываясь на исследованиях, проведенных в Шеффилде, 2500 МЕ витамина А или 7500 МЕ β -каротина были рекомендованы в Англии в качестве дозы, вполне достаточной

для обеспечения суточной потребности в витамине А. При питании смешанной пищей, содержащей $\frac{2}{3}$ всего количества витамина А в виде каротина, суточная потребность в витамине А приравнивается к 5000 МЕ. Такое же количество витамина А рекомендовано и в США (табл. 16), где при составлении норм потребности было рассчитано, что около $\frac{2}{3}$ общего количества витамина А обеспечивается за счет каротина и что последний по своей биологической активности соответствует примерно $\frac{1}{2}$, если не меньше, активности витамина А.

Таблица 16

Нормы потребления витамина А, рекомендованные отделом пищи и питания Национального исследовательского совета США (1953)

	Возраст (в годах)	Средний вес (в кг)	Витамин А	
			в МЕ	в МЕ на 1 кг
Младенцы	До 1	7,5	1 500	200
	1—3	12	2 000	167
	4—6	18	2 500	140
Дети	7—9	27	3 500	130
	10—12	35	4 500	130
	13—15	49	5 000	100
Девушки	16—20	54	5 000	95
Юноши	16—20	63	5 000	95
Женщины		55	5 000 ¹	90
Беременные (вторая половина беременности)		55	8 000	145
Кормящие матери . . .		55	8 000	145
Мужчины		65	5 000 ¹	75

¹ Из 5000 МЕ 1000 МЕ дается в виде витамина А и 4000 МЕ — в виде каротина.

В СССР в 1960 году установлены новые нормы потребности в витаминах, в том числе и норма потребности в витамине А. В новых нормах в отличие от ранее существовавших потребность в витаминах дифференцирована не только в зависимости от возраста, но и от условий труда (табл. 17).

Таблица 17

Суточные нормы потребности человека в витамине А

	Витамин А в мг и М Е
1. Взрослый человек:	
а) при средней затрате труда	1,5 (5000 МЕ)
б) при тяжелом физическом труде или при большом нервно-психическом напряжении	1,5 (5000 МЕ)

Продолжение

	Витамин А в мг и М Е
в) при очень тяжелом физическом труде или при очень большом нервно-психическом напряжении	1,5 (5000 МЕ)
2. Беременные	2 (6600 МЕ)
3. Кормящие	2 (6600 МЕ)
4. Дети:	
а) до 1 года	0,5 (1650 МЕ)
б) от 1 года до 3 лет	1 (3300 МЕ)
в) от 4 до 6 лет	
г) от 7 до 12 лет	1,5 (5000 МЕ)
д) от 13 до 15 лет	
5. Юноши и девушки:	
от 16 до 22 лет	1,5 (5000 МЕ)

Одна треть потребности должна быть обеспечена продуктами, содержащими витамин А, две трети — продуктами, содержащими каротин, учитывая при этом, что витаминная активность каротина в продуктах практически в 3 раза меньше активности витамина А.

Приведенные нормы не следует однако рассматривать как окончательно установленные. По мере выявления новых, более тонких показателей потребности в витамине А эти нормы безусловно будут меняться.

ГЛАВА 10

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ А-АВИТАМИНОЗ

Сведения об изменениях, наступающих при А-витаминной недостаточности в органах и тканях человека, крайне ограничены. Они получены в результате немногочисленных исследований трупов детей, погибших от А-авитаминоза, причем непосредственной причиной смерти таких детей являлась обычно присоединявшаяся к авитаминозу пневмония. Еще в меньшей степени изучены морфологические изменения в органах и тканях при А-авитаминозе у взрослых [Фингерландт (Fingerlandt, 1957)].

С наибольшей полнотой развитие изменений при недостатке в организме витамина А прослежено на экспериментальных животных, преимущественно крысах. Описаны также изменения, возникающие при А-авитаминозе у обезьян, рогатого скота, свиней, собак, кроликов, морских свинок, хомяков, мышей и птиц. В последнее время появились описания нарушений при А-авитаминозе у кошек. Сопоставление результатов патогистологических исследований при А-витаминной недостаточности у людей и при экспериментальном А-авитаминозе у животных указывает на почти полное совпадение наблюдавшихся изменений.

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО А-АВИТАМИНОЗА

Общие проявления А-авитаминоза у экспериментальных животных изучены в основном в опытах на молодых крысах. К этим проявлениям относятся: остановка в росте, снижение веса, уменьшение резистентности к инфекциям, заболевания глаз (ксерофтальмия и кератомалиция). Изменения в весе, наступающие в результате исключения из пищи витамина А, можно разделить на 3 периода. В первом периоде (4—6 недель) крысы продолжают прибавлять в весе. Во втором — вес как бы стабилизируется и кривая приобретает характер плато. В третьем периоде вес уменьшается и наступает гибель животных. Первоначальное увеличение веса, несмотря на отсутствие витамина А в пище, объясняется на-

личием в орга
полученных
А-авитаминоз
и кормления
витамина А.
С остано
явление кли

Процент по отношению к нормальному содержанию

Рис.
и пе
цессе

щихся в по
и кератома
леко не у
часто гибн
Изучая
крыс, Даул
до некотор
мина А в
В опы
крысах, из
родопсина
по данным
нения в с
ность выя
отдельных
тов приве
Из пр
витамина
перевода
10*

личием в организме молодых крыс запасов этого витамина, полученных от матери. Поэтому для ускорения проявлений А-авитаминоза у потомства крысам во время беременности и кормления дается пища с ограниченным содержанием витамина А.

С остановкой прибавления в весе обычно совпадает проявление клинических признаков А-авитаминоза, выражаю-

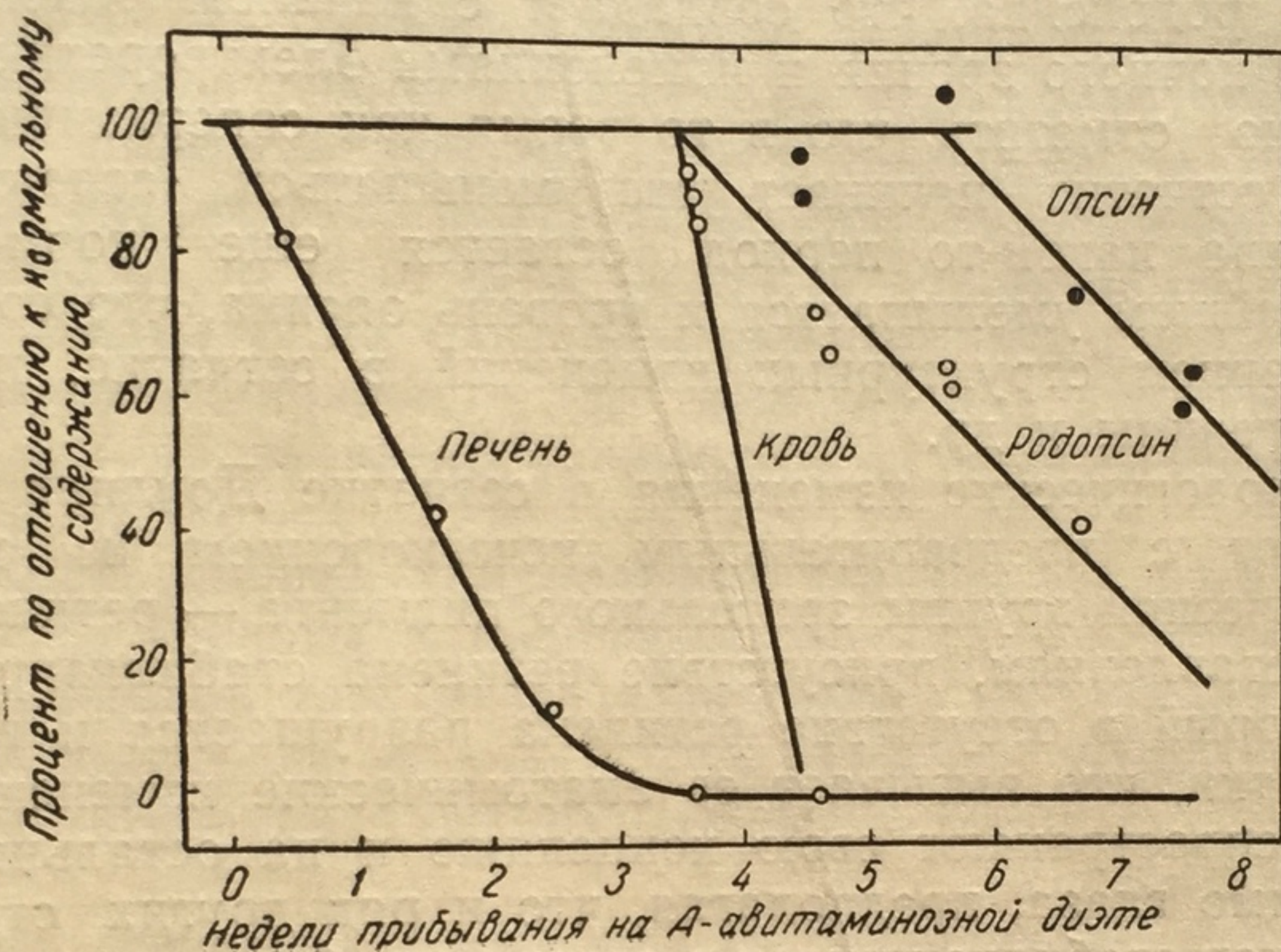


Рис. 8. Изменения содержания витамина А в крови и печени и опсина и родопсина в сетчатке крыс в процессе развития А-авитаминоза (по J. E. Dowling a. G. Wald).

щихся в поражении глаз — ксерофтальмии, а в дальнейшем и кератомалиции. Впрочем, эти изменения наблюдаются далеко не у всех животных (см. табл. 18) и многие из них часто гибнут без внешних проявлений авитаминоза.

Изучая развитие экспериментального А-авитаминоза у крыс, Даулинг и Уолд (1958) сообщили ряд новых данных, до некоторой степени объясняющих механизм действия витамина А в организме.

В опытах, проведенных на А-авитаминозных молодых крысах, изучалось содержание витамина А в печени и крови, родопсина и опсина — в сетчатке, состояние ночного зрения, по данным электроретинографии, и морфологические изменения в сетчатке. Такая постановка опытов давала возможность выявить последовательность возникновения и развития отдельных симптомов авитаминоза. Результаты экспериментов приведены на рис. 8.

Из приведенных на рис. 8 данных видно, что содержание витамина А в печени начинает уменьшаться сразу же после перевода животных на диету, лишенную витамина А. К кон-

цу 3-й недели запасы витамина А в печени были практически исчерпаны. До этого концентрация витамина А в крови оставалась нормальной, но после исчезновения витамина А из печени содержание его в крови быстро уменьшалось и в течение недели достигало нулевого значения. Одновременно со снижением содержания витамина А в крови, начиная с 4—5-й недели опыта, уменьшается и количество в сетчатке родопсина, что совпадает с началом развития нарушений ночного зрения и изменениями электроретинограмм. Интересно отметить, что в то время как содержание родопсина в сетчатке начинает уже уменьшаться, содержание в ней опсина какой-то период остается еще нормальным. В дальнейшем уменьшается и уровень опсина, что совпадает с появлением структурных изменений в сетчатке, помутнением роговицы и др.

Морфологические изменения в сетчатке Доулинг и Уолд связывают с предварительным исчезновением из сетчатки простетической группы зрительного пигмента — ретинена. По их представлениям, присутствие ретинена стабилизирует опсин, который в отсутствие ретинена разрушается и исчезает из сетчатки, что вызывает ее анатомические изменения. Авторы распространяют свою концепцию и на остальные ткани, помимо глаза, предполагая, что и ряд других структурных белков стабилизируется в организме благодаря их связи с витамином А или его производными и что уменьшение содержания витамина А в организме приводит таким путем к анатомической дезинтеграции тканей.

Расстройство ночного зрения при А-авитаминозе, так же как и структурные нарушения сетчатки, обычно легко обратимы. Быстрота и степень обратимости зависят не столько от терапевтической дозы витамина А, сколько от тяжести расстройств. Быстрее всего восстанавливается ночное зрение, нарушения которого протекают без уменьшения содержания в сетчатке опсина; одновременно с этим начинает восстанавливаться строение сетчатки и содержание в ней опсина.

Влияние состава пищи на развитие А-авитаминоза

На развитие А-витаминной недостаточности может оказывать влияние состав экспериментальных диет. Недостаток белка в пище, по-видимому, способствует развитию А-авитаминоза, в то время как увеличение содержания в диете белка (до 27—37%), не предотвращая возникновения ксерофтальмии, отдалает момент остановки животных в росте и несколько удлиняет продолжительность их жизни [Рандуан и Кейилль (Randoïn и Queuille, 1934)]. Более резкое повышение содержания белка в диете (до 60—65%) ухудшает сос-

тояние А-авитаминозных животных и усиливает проявления А-витаминной недостаточности [Майер и Крейль (Mayer и Krehl, 1948)], причем увеличение содержания в пище растительных белков оказывает наиболее неблагоприятное действие [Митоло и Терлицци (Mitolo и Terlizzi, 1955)].

Увеличение или уменьшение количества жира в диете не изменяет течения А-витаминной недостаточности у крыс. Изокалорическая замена углеводов жирами при значительном содержании в диете белков смягчает проявление А-авитаминоза. Майер и Крейль (1948) связывают более благоприятные результаты, получаемые при замене углеводов ненасыщенными жирами типа лярда, с предполагаемым влиянием витамина А на окисление жирных кислот. Не исключена также возможность, что смягчающее действие лярда может быть обусловлено наличием в нем витамина А (Кауниц и др., 1950).

Имеются данные, указывающие на то, что введение аскорбиновой кислоты в количестве от 4 до 100 мг на 100 г диеты улучшает рост А-авитаминозных крыс, удлиняет продолжительность их жизни и задерживает развитие ксерофтальмии [Терруан (Terroine, 1955)].

ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ А-АВИТАМИНОЗЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

Изменение эпителиальной ткани

Наиболее характерным гистопатологическим признаком А-авитаминоза является потеря организмом способности поддерживать морфологическую специфику различных форм эпителия.

При отсутствии витамина А эпителий независимо от присущей ему формы заменяется многослойным ороговевающим эпителием. Значение витамина А как фактора, предупреждающего метаплазию и кератинизацию эпителия, дало основание Дригальскому назвать его витамином, защищающим эпителиальную ткань.

Такие ткани, как эпидермис, состоящий и в норме из многослойного эпителия с ороговым слоем, реагируют на недостаток витамина А избыточной кератинизацией. В эпидермисе, который обычно подвергается периодической кератинизации, как, например, влажный эпителий грызунов во время течки, наступает состояние длительного ороговения. В многослойном плоском эпителии, выстилающем склеральную часть конъюнктивы и роговицы, и в переходном эпителии, покрывающем слизистую лоханок и мочевого пузыря, поверхностные клетки при А-авитаминозе заменяются слоями ороговевающих клеток.

Более высокодифференцированный эпителий типа многорядного мерцательного эпителия, встречающийся в трахее, крупных бронхах и т. д., отвечает на недостаток витамина А атрофией поверхностных слоев, которые замещаются клетками многослойного плоского, ороговевающего эпителия. Основа таких изменений заключается в глубоком расстройстве базального слоя, клетки которого теряют способность к свойственной для них дифференцировке и, размножаясь, производят клетки, образующие многослойный плоский эпителий, замещающий эпителий, присущий данному виду ткани. Иными словами, развитие вновь образующихся клеток идет по пути метапластической дифференцировки. Формирование многослойного плоского эпителия базальными клетками носит гнездный характер. Подобная метаплазия может быть обратимой, так как базальные клетки сохраняют при этом в потенциальном виде свои основные свойства и при устранении А-витаминной недостаточности вновь дифференцируются в обычном для данной ткани направлении.

Эпителиальные клетки, принимающие участие в сложных физиологических процессах и не утратившие способности к делению, как, например, клетки печени, почечных канальцев и др., в процессе А-авитаминоза не подвергаются (на ранних стадиях) атрофии и замещению кератинизированным эпителием. Не подвергается кератинизации и зародышевый эпителий семенников и эмалевого органа зубов [Уолбах и Хау (Wolbach и Howe, 1925 и 1933); Уолбах и Биссей (Wolbach и Bessey, 1942)].

Возникновение метаплазии эпителия при недостатке в организме витамина А по представлениям Уолбах и Хау носят первичный характер. В. Г. Гаршин (1946) считает, что в результате авитаминоза А происходит снижение и потеря функции эпителия и как следствие этого — изменение дифференцировки эпителия — метаплазия. Последняя так же, как и пролиферация эпителия, при А-авитаминозе носит, по мнению В. Г. Гаршина, регенераторный характер и не является истинной метаплазией.

Морфогенез изменений эпителиальной ткани при А-авитаминозе подробно изучался и Д. И. Головиным (1956), который при этом стремился установить, «действительно ли А-авитаминозные разрастания эпителия являются в полном смысле регенераторными или воспалительными или несут в себе значительные качественные особенности».

Наиболее удобным объектом для изучения морфогенеза является эпителий, который в нормальном своем виде резко отличается по структуре от метапластического. Этому условию в наибольшей степени отвечает многорядный призматический эпителий респираторного тракта. Неодинаковая трактовка изменений в таком эпителии при А-авитаминозе за-

висит, по-видимому, от того, что метаплазия эпителия в различные периоды авитаминоза совершается по-разному. В раннем периоде, по данным Д. И. Головина, метаплазия возникает одновременно с появлением островков многослойного плоского ороговевающего эпителия. Следует отметить, что эти данные соответствуют представлениям Уолбаха и Хау. Подобные островки наблюдаются исключительно при А-авитаминозе. Второй характерной особенностью является сохранение эпителиального пласта. Изменения в этом периоде не носят регенераторного характера. В более поздние сроки, когда основной процесс осложняется воспалительными и регенераторными изменениями, метаплазия может развиваться путем последовательной смены структур, как это описано у В. Г. Гаршина. Многорядный призматический эпителий переходит при этом в недифференцированный многослойный плоский, а последний — в многослойный плоский с ороговением.

Кератинизация эпителия, в частности, кожных покровов и влагалища у грызунов, возникает не только при А-авитаминозе, но может быть вызвана и при местном применении половых гормонов — эстрогенов. По-видимому, половые гормоны могут влиять на процессы кератинизации и в обычных условиях. Об этом свидетельствуют по крайней мере наблюдения Эббинга (Ebbing, 1950), который, измеряя величину потовых желез и толщину *stratum germinativum* во время течки у крыс, обнаружил изменение размеров потовых желез, кератинизацию и последующую десквамацию эпидермального эпителия. Следует напомнить, что и процессы ороговения влагалища у грызунов, наблюдающиеся во время эстрального цикла, также возникают в момент наибольшего образования эстрогенов в организме. Все это говорит о возможном взаимодействии между витамином А и половыми гормонами, а также о том, что нарушение равновесия в этом взаимодействии может явиться одной из причин кератинизации эпителия при А-авитаминозе. По данным Кана (Kahn, 1954), местное применение витамина А препятствует кератинизации эпителия влагалища овариоэктомированных крыс после введения им эстрогена. О наличии антагонизма в действии витамина А и эстрогенов говорят и опыты, обнаружившие, что введение витамина А неполовозрелым самкам крыс тормозит влияние эстрадиолбензоата на появление эструса и увеличение веса матки у этих животных. Подобный антагонизм в действии эстрогенов и витамина А не проявляется в отношении кожи крыс, где местные изменения кожи под влиянием витамина А не могут быть предотвращены при одновременном нанесении на кожу витамина А и эстрогенов [Сабелла, Берн и Кан (Sabella, Bern и Kahn, 1951)].

Метаплазия и кератинизация эпителия в отдельных органах возникают в разное время. По появлению метаплазии органы крыс могут быть расположены следующим образом: слюнные железы (подчелюстные, околоушные, железы языка, ротовой полости и глотки), дыхательный тракт (носовые ходы, пазуха верхней челюсти, яacobсонов орган, трахея, бронхи), мочеполовые органы (почечные лоханки, мочеточники, мочевого пузыря, придатки семенников, семенные пузырьки, пузырьковидные железы, матка, яйцепроводы и железы влагалища), глаз и железы глаза (конъюнктивальные, слезные и мейбомиевы железы).

У морских свинок метаплазии и кератинизации эпителия глаза обычно не наблюдается. К органам с наиболее выраженными изменениями эпителия при А-авитаминозе у морских свинок относится матка и мочевого пузыря (см. Bessey и Wolbach, 1938).

Причины метаплазии и кератинизации эпителия при А-авитаминозе остаются невыясненными. Возможными причинами кератинизации эпителия могут явиться: воздействие на эпителий патологических продуктов обмена липидов, образующихся в организме при А-авитаминозе (стр. 108), нарушения обмена серы и каталитического окисления меди (стр. 101), нейротрофические расстройства эпителия (стр. 164), и, наконец, нарушения взаимодействия между витамином А и половыми гормонами (стр. 151).

Изменения кожи

Изменения, наблюдающиеся при А-авитаминозе в коже крыс, сходны с изменениями у человека и проявляются гиперкератозом эпидермиса, повышенной кератинизацией в верхней трети волосяных фолликулов, полость которых заполнена кератином. При этом наблюдается также атрофия желез кожи и подкожного жирового слоя [Маулт (Moult, 1943)]. Сходные изменения в роговом слое кожи крыс наблюдали и другие авторы [Колах и Радхакришна-Рао (Kolah, Radhakrishna-Rao, 1953)], которые обнаружили, что исключение из пищи животных жира, являющегося источником незаменимых жирных кислот, вызывает у крыс поражение кожи, сходные с «фринодермой», описанной у человека. Последняя, по-видимому, может быть вызвана комбинарованной недостаточностью в пище витамина А и незаменимых жирных кислот. Салливан и Эванс, наблюдавшие у крыс при А-авитаминозе атрофию эпидермиса и слюнных желез, связывали эти изменения не только с отсутствием в пище витамина А и незаменимых жирных кислот, но и с недостаточным содержанием в ней витаминов группы В [Салливан и Эванс (Sullivan и Evans, 1943)]. В отличие от крыс

кожа мышечная
подвергается
По наблюдению
при А-авитаминозе
коллагена,
практически
коллагена
Робертсон

Эпителий
лез, подвергается
менения
порки
ванного
нарушается
ми секреторной
порке желез
возникновение
ное воспаление
ных желез
изменения
надкостницы
тельной
лезы остаются
наблюдаются
ский, 1950

Конъюнктивальная
низации,
говицы и
склеры. Состояние
нейшем роговицы
роговидности
для А-авитаминоза,
кислот
ниях.
При изменении
рушении
генериру

кожа мышей при А-авитаминозе остается нормальной и не подвергается кератинизации [Левенталь (Loewenthal, 1956)].

По наблюдениям В. Н. Ореховича (1952), в коже крыс при А-авитаминозе несколько увеличивается содержание проколлагена, в то время как количество коллагена остается практически одинаковым. Отсутствие изменений содержания коллагена в тканях А-авитаминозных крыс отмечали также Робертсон и Кросс (1954).

Изменения железистого эпителия

Эпителий, выстилающий выводные протоки слюнных желез, подвергается кератинизации, прежде чем возникают изменения самого железистого эпителия. В результате закупорки протока сгущивающимися клетками кератинизированного эпителия нередко возникают ретенционные кисты и нарушается секреция железы даже в тех случаях, когда сами секреторные клетки еще не повреждены. При закупорке желез происходит их инфицирование, вызывающее возникновение воспалительной реакции. Особенно часто гнойное воспаление и образование абсцессов наблюдается в слюнных железах у основания языка. Наряду с этим отмечаются изменения слезных и конъюнктивальных желез. Железы двенадцатиперстной кишки повреждаются только в незначительной степени. Железистый эпителий поджелудочной железы остается незатронутым, некоторые поздние изменения наблюдаются лишь в ее выводном протоке (В. Е. Пигаревский, 1950).

Изменения в органе зрения

Конъюнктива подвергается постоянной и ранней кератинизации, которая сопровождается отеком и помутнением роговицы и вращением в нее кровеносных сосудов со стороны склеры. Секреция слезных желез прекращается, наступает состояние, известное под названием ксерофтальмии. В дальнейшем роговица может подвергнуться размягчению (кератомалиции) с последующим прободением. Васкуляризация роговицы у крыс не является признаком, патогномичным для А-авитаминоза, и наблюдается также при арибофлавинозе, недостаточном содержании в диете некоторых аминокислот (триптофана, лизина, метионина) и других состояниях.

При А-витаминной недостаточности наблюдаются также изменения сетчатки. В начальной фазе они проявляются нарушением строения внешних сегментов палочек либо изменением их окраски. При нарастающей недостаточности дегенерируют и внутренние сегменты, а затем последователь-

но изменяются *membrana limitans externa*, наружный ядерный слой и др. Изменения возникают раньше в центральных, а затем в периферических частях сетчатки. Подобные нарушения описаны у крыс, собак и обезьян (Даулинг и Уолд, 1958).

В слезной жидкости при А-авитаминозе отмечается уменьшение лизоцима, что понижает ее бактерицидные свойства и способствует инфицированию конъюнктивальных желез и поверхности роговицы.

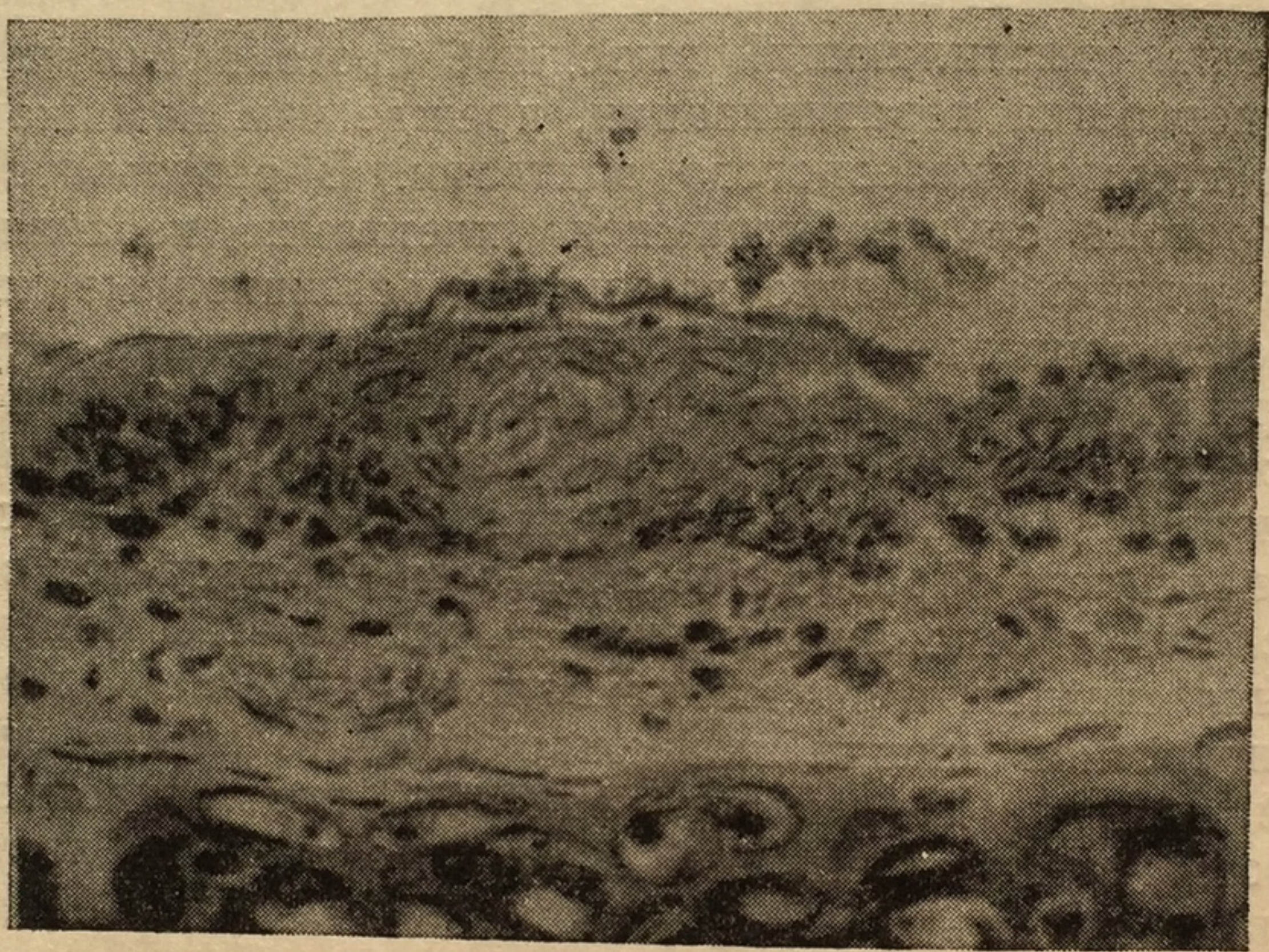


Рис. 9. Авитаминоз А. Трахея крысы. Островок многослойного плоского ороговевающего эпителия среди призматического (по Д. И. Головину).

Изменения в органах дыхания

При А-авитаминозе подвергается изменениям эпителий, выстилающий весь дыхательный тракт, носовые ходы и евстахиевы трубы.

Потеря обоняния является поздним, но постоянным проявлением А-авитаминоза у крыс и других животных, однако обонятельный эпителий не обнаруживает при этом видимых изменений.

Особое значение при А-авитаминозе имеют нарушения в легких, выражающиеся в закупорке десквамированными клетками эпителия просвета малых бронхов, что способствует образованию бронхоэктазов и развитию инфекционного процесса в отдельных участках легких как у животных, так и у человека. Усиленная кератинизация эпителия обнаруживается в трахее (рис. 9).

Изменения в
слуховых нерв
ных каналах, 195
(Mellanby, 195
лишенную вита
в тех же услов
наблюдалось в

Изменени

Витамин А
для развития
дентина и эма
блюдаются глу
ные с нарушен
окраски зубов
некоторых слу
содержание ви
ности может в
томства. Знач
М. Мелланби

Недостаток
зубов, но и сл
и кератиниза
этом выявлен
рта до одного
же паракерат
менный распа
риэпителиаль
шими образ
является нор
сменяется п
Frandsen, 19

Слизисты
А-авитамино
менения наб
А-витамино
щение слизи
дений витам
точность не
функции ж
крыс отмеч
видимому,
Печень
в размерах

Изменения в органе слуха

Изменения в органе слуха, проявляющиеся в виде утолщения костей лабиринта с дистрофическими изменениями слухового нерва в кортиевом органе и эпителии полукружных каналов, были первоначально обнаружены Мелланби (Mellanby, 1950). у кроликов и собак, получавших диету, лишенную витамина А. В дальнейшем такие же изменения в тех же условиях были выявлены у крыс. У них же часто наблюдалось воспаление среднего уха и носовых пазух.

Изменения в пищеварительном аппарате, печени и поджелудочной железе

Витамин А является одним из факторов, необходимых для развития зубов и поддержания нормальной структуры дентина и эмали. При отсутствии витамина А у крыс наблюдаются глубокие расстройства в развитии зубов, связанные с нарушениями в эмалевом органе, потерей нормальной окраски зубов, удвоением непрерывно растущих резцов и в некоторых случаях — развитием одонтомы. Недостаточное содержание витамина А в пище животных во время беременности может вызвать последующее повреждение зубов у потомства. Значение витамина А для зубов подробно описано М. Мелланби (1928).

Недостаток витамина А вызывает изменения не только зубов, но и слизистой рта, сопровождающиеся гиперплазией и кератинизацией эпителия [Кинг (King, 1940)]. У крыс при этом выявлено истончение эпителиального покрова слизистой рта до одного ряда клеток, атрофия базальных клеток, а также паракератоз поверхностных рядов эпителия, преждевременный распад тонофибрилл, приводящий к нарушению внутриэпителиальных связей и скрепления слизистой с окружающими образованиями. Ороговение слизистой десен у крыс является нормальным процессом и при А-авитаминозе оно сменяется паракератозом [Баум и Френдзен (Baume и Frandsen, 1953)].

Слизистые оболочки пищеварительного тракта крыс при А-авитаминозе обычно не поражаются. Незначительные изменения наблюдаются лишь в пищеводе. При длительной А-витаминной недостаточности возникает значительное утолщение слизистой преджелудка, которое устраняется при введении витамина А. У собак и крыс А-витаминная недостаточность не вызывает изменений секреторной и эвакуаторной функции желудка (Херрин, 1940). В некоторых случаях у крыс отмечается растянутый желудок, что объясняется, по видимому, спазмом привратника.

Печень у А-авитаминозных животных обычно уменьшена в размерах. Какие-либо характерные изменения в клетках

паренхимы печени и желчных ходов отсутствуют, хотя, по отдельным наблюдениям, у А-авитаминозных крыс происходит метаплазия эпителия желчных протоков, закупорка их и образование желчных камней [Хемр (Hamre, 1950)]. Образование таких камней иногда отмечалось и при А-авитаминозе морских свинок. В некоторых случаях А-авитаминоза у крыс в клетках печени наблюдалась значительная жировая инфильтрация (А. А. Селезнева, 1953). Жир по своим свойствам приближается к нейтральному жиру.

В поджелудочной железе В. Е. Пигаревский (1950) обнаружил многослойность клеток главного протока, отличающегося в норме однорядным строением. Изменения строения не сопровождались кератинизацией. В клетках островков Лангерганса микроскопические изменения не обнаружены.

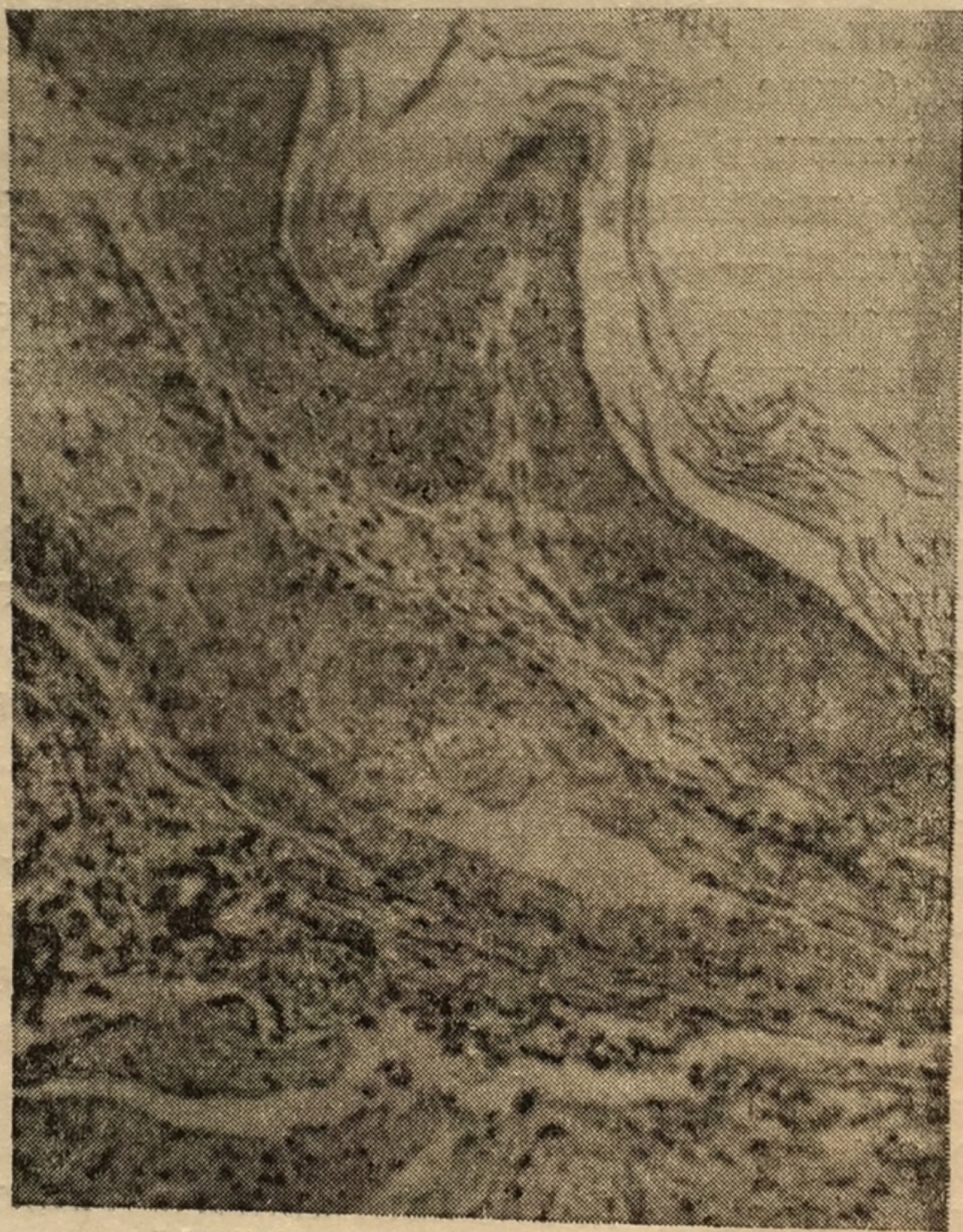


Рис. 10. Авитаминоз А. Мочевой пузырь крысы. Поверхность его покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием. В крипте — островок многослойного плоского ороговевающего эпителия среди переходного (по Д. И. Головину).

Изменения в почках и мочевыводящих путях

Недостаток витамина А не вызывает структурных изменений в эпителии почечных канальцев. Обычной для авитаминоза метаплазии подвергается лишь эпителий почечных

лоханок, мочеточников и мочевого пузыря (рис. 10). Метаплазия способствует развитию инфекции в мочевыводящих путях, возникновению пиелитов и циститов. Ороговевший эпителий слизистых, сращивающийся в мочевые пути, служит ядром, вокруг которого могут откладываться соли и образовываться камни. Образованию камней у А-авитаминозных крыс и морских свинок способствуют изменения реакции мочи (щелочная реакция) и инфицирование мочевыводящих путей [А. М. Гаспарьян и М. М. Овчинников, 1929; Г. И. Герценберг, 1934; Хиггинс (Higgins, 1935); Б. А. Шмуклер, 1937, и др.]. Следует подчеркнуть, что камни могут развиваться лишь при длительном пребывании на А-авитаминозной диете и притом далеко не у всех животных. В мочевом пузыре камни развиваются значительно чаще, чем в почках. Хитон, Лоу и Мортон (Heato, Low и Morton, 1957) часто обнаруживали при вскрытии А-авитаминозных крыс растянутый мочевой пузырь, а также жировую инфильтрацию эпителия канальцев почек.

Изменения эндокринных желез

В эндокринных железах при А-авитаминозе наблюдаются атрофические изменения, сопровождающиеся обычно уменьшением их веса. Могут иметь место и более глубокие нарушения структуры этих желез, приводящие к расстройству их функций.

По данным М. Л. Рохлиной и А. А. Бодровой (1948), при А-авитаминозе в гипофизе крыс отмечаются длительно сохраняющиеся дегенеративные изменения, которые сопровождаются понижением тиреотропной и гонадотропной функций гипофиза. Эти наблюдения согласуются с результатами опытов Серфати и Оливеро (Serfaty и Oliverau, 1955), обнаруживших при цитологических исследованиях у А-авитаминозных крыс уменьшение количества базофильных β -клеток передней доли гипофиза, продуцирующих тиреотропный гормон. В соответствии с этим в щитовидной железе при А-авитаминозе наблюдаются изменения, указывающие на гипотиреоз и атрофию железы, проявляющиеся в уплощении эпителия фолликулов и чрезмерном скоплении неравномерно окрашивающегося коллоида. С. С. Шварц и др. (1957) обнаружили у ондатры при недостаточном содержании в их корме каротина увеличение веса гипофиза, которое они рассматривают как компенсаторное приспособление организма, направленное на поддержание нормальной функции половой системы.

Изучение функции щитовидной железы с помощью J^{131} показало, что при недостатке витамина А концентрация неорганического йода в железе выше, чем у нормальных жи-

вотных. Образование тироксина при недостатке витамина А уменьшается [Липсетт и Уинтцлер (Lipsett и Wintzler, 1947)].

Дистрофические процессы при А-авитаминозе наблюдаются у крыс и в клетках коркового вещества зубной железы (А. А. Селезнева). Изменения в поджелудочной железе, обнаруженные В. Е. Пигаревским, описаны выше (стр. 156).

Изменения в крови и в системе лимфоидной ткани

Анемия, развивающаяся при А-авитаминозе у крыс, носит вторичный характер и проявляется, по-видимому, при одновременном наличии у крыс бартонелл. Эритропоэз и миелобластическая функция костного мозга в основном не нарушены. Начальные формы А-авитаминоза протекают с увеличением в крови количества нейтрофилов при одновременном уменьшении числа лимфоцитов. В более поздние сроки авитаминоза наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево и увеличение соотношения больших и малых форм лимфоцитов [Эббот и Эманн (Abbot и Ahmann, 1938)]. Количество тромбоцитов может быть уменьшено либо не отличается от обычных величин.

Замедление свертывания крови при А-авитаминозе у крыс, а также у новорожденных с проявлениями А-витаминной недостаточности наблюдал Франк (1934), отметивший при этом уменьшение в сыворотке количества фибриногена. Нарушения свертывания крови быстро устранялись под влиянием приема витамина А.

Нарушения системы лимфоидной ткани, наблюдающиеся при А-авитаминозе, относятся некоторыми исследователями к первичным изменениям, свойственным этому авитаминозу [Харт де Рюитер и Розенталь (Hart de Ruyter и Rosenthal, 1936)]. Эти нарушения характеризуются атрофией лимфоидной ткани селезенки, исчезновением лимфоидной ткани в дыхательных путях и пищеварительном тракте, относительной и абсолютной лимфопенией. Одновременно понижается фагоцитарная способность клеток ретикуло-эндотелиальной системы селезенки и в еще большей степени — печени.

Изменения в костях

Недостаток витамина А вызывает изменения в костях только у молодых растущих животных. У взрослых животных с закончившимся ростом костей отсутствие витамина А таких нарушений не вызывает. Основные сведения об изменениях в костях при А-авитаминозе принадлежат Мелланби (1950), проводившему исследования на щенках, а также Уол-

бах и Биссей (1942), изучавшим изменения скелета при А-авитаминозе в основном у крыс и частично дополнившим эти сведения опытами на морских свинках и собаках. Изменения в костях при А-авитаминозе у молодых крыс и собак несколько отличаются между собой вследствие видовых особенностей формирования скелета у этих животных, и потому нет ничего удивительного в том, что, основываясь на разном фактическом материале, Мелланби и Уолбах приходят к различным теоретическим представлениям о причинах нарушения скелета при А-авитаминозе. Подробный обзор работ, посвященных изменениям в костях при А-витаминной недостаточности и А-гипервитаминозе, принадлежащий Барникот и Датта (Barnicot и Datta), приведен в монографии Берн (Bourne, 1956).

По представлениям Мелланби (1950), витамин А оказывает влияние на процессы формирования костей, координируя функцию остеобластов и остеокластов в растущих костях. При недостатке витамина А изменяется или приостанавливается деятельность остеокластов и, наоборот, усиливается функция остеобластов. Результатом этого является утолщение и дисплазия костей (особенно костей черепа) и утрата ими тонкой архитектуры строения. При утолщении костей суживаются отверстия, через которые проходят черепномозговые нервы, в результате чего происходит сдавление последних. Особенно страдают при этом обонятельный, слуховой, зрительный и тройничный нервы. Однако у разных видов животных в зависимости от особенностей строения скелета наблюдается преимущественное поражение одного из этих нервов.

В позвонках при А-авитаминозе за счет разрастания кости происходит сужение канала, приводящее к сдавлению спинного мозга, особенно в области задних столбов. Наиболее выражены изменения в шейном отделе позвоночника.

По описанию Мелланби у А-авитаминозных щенят изменениям подвергаются также кости нижней челюсти, таза и бедренная кость.

Согласно наблюдениям Уолбах и Биссей (1942), проведенным главным образом на крысах, недостаток витамина А нарушает рост и нормальную эволюцию эпифизарных хрящей и процессы энхондрального костеобразования (оссификации). Замедление энхондрального окостенения при А-авитаминозе было недавно подтверждено Дзевятковским (1954), обнаружившим, что у А-авитаминозных крыс снижается включение S^{35} в хондроитинсульфат эпифизарных хрящевых клеток.

В результате нарушений развития и формирования кости А-авитаминозных животных становятся короче, шире и грубее костей нормальных животных.

Изменения в костях при А-авитаминозе отличаются, по Уолбах и Биссей, известной специфичностью и не совсем сходны с изменениями, наблюдающимися при голодании и других формах авитаминоза (при арибофлавинозе и недостатке пиридоксина). Особенности изменений в костях, по данным указанных авторов, являются: 1) прекращение роста скелета при продолжающемся росте мягких тканей и нервной системы и 2) прекращение и нарушение процессов моделирования при продолжающемся аппозиционном росте костей.

В тех костях, которые и в нормальных условиях развиваются путем аппозиционного роста (третий вертлуг бедренной кости и гребешок большой берцовой кости у крыс и др.), при А-авитаминозе наблюдается усиление образования кости. У разных видов животных одна и та же кость по-разному реагирует на отсутствие витамина А. Так, у крыс костный лабиринт височной кости сформирован при рождении и потому не подвергается изменениям при А-авитаминозе. В отличие от этого у собак аппозиционный рост в костном лабиринте продолжается и после рождения, в результате чего при А-авитаминозе собак наблюдается сдавление слухового нерва и глухота (Мелланби, 1938).

Г. А. Хаин-Макарова (1953) в отличие от Уолбаха не обнаружила специфичности изменений в костях при А-авитаминозе и пришла к выводу, что нарушение микроструктуры эпифиза берцовой кости крыс при недостатке витаминов А, В₁ и В₂, а также при избытке витамина А весьма сходно. Такой же характер носят изменения при недостаточном белковом и общем питании.

Уолбах предполагает, что перестройка и окончательное формирование кости вызывается агентом или «индуктором», который образуется клетками хряща и действует на замещающую их костную ткань. Недостаток витамина А прекращает нормальную эволюцию хряща и выработку им индуктора, что и приводит к выпадению формирующего влияния хряща на замещающую его костную ткань. Такое предположение находит, по мнению Уолбаха, подтверждение в изменении структуры костей при А-гипервитаминозе, при котором наблюдается быстрая эволюция хрящевых клеток и избыточное образование ими индуктора, вызывающего ускоренное формирование костей. Вновь образовавшаяся в этих условиях кость вследствие быстрого формирования оказывается недостаточно прочной, с чем и связаны те частые переломы, которые наблюдаются у крыс при А-гипервитаминозе.

Своевременное введение А-витаминозным крысам витамина А (до наступления у них параличей) вызывает нормализацию эволюции эпифизарных хрящей и устраняет возникшие нарушения формирования костей.

Вне зависимости от различия представлений о причинах изменения костей при А-авитаминозе как Мелланби, так и Уолбах и Биссей приходят к выводу о том, что первичные изменения в костях являются непосредственной причиной нарушений в нервной системе животных при А-авитаминозе.

Изменения нервной системы

Впервые изменения нервной системы на почве А-авитаминоза были описаны Хартом, Миллером и Мак Коллумом (Hart, Millar и McCollum, 1916) у молодых свиней, которых откармливали пшеницей. В связи с этим возникло предположение, что нарушения в нервной системе (параличи, дегенеративные изменения двигательных клеток спинного мозга и др.) обусловлены присутствием в пище большого количества злаков. Этими же авторами было обнаружено, что в некоторых жирах, а также в люцерне содержится неизвестный фактор, идентифицированный в дальнейшем как витамин А и каротин, предохраняющий свиней от поражения нервной системы. Позднее Мелланби сообщил о тяжелых нарушениях в нервной системе у щенков, получавших пищу, также состоявшую в основном из злаков (ржи или пшеницы) и не содержащую жирорастворимых витаминов. По представлениям Мелланби (1950), подобные изменения вызывались наличием в злаках токсического вещества, названного токсамином, действие которого на нервную систему нейтрализовалось добавлением в пищу щенят витамина А или каротина. Дальнейшие исследования не подтвердили, однако, связи этих изменений с токсическим веществом злаков, так как подобные поражения нервной системы были описаны и у животных, получавших синтетическую А-авитаминозную диету [Циммерман (Zimmerman, 1933)].

В настоящее время твердо установлено, что при недостатке витамина А возникает ряд дистрофических нарушений нервной системы. Являются ли эти изменения первичными или носят вторичный характер — окончательно не установлено. Необходимо подчеркнуть, что нарушения со стороны нервной системы при А-авитаминозе быстро и ярко проявляются лишь у молодых животных.

По представлениям Ирвинг и Ричардс (Irving и Richards, 1940), у молодых растущих крыс изменения нервной системы первичны и наиболее выражены в продолговатом мозгу в области *funiculus praedorsalis* на уровне перекреста пирамидных путей. По мере усиления А-витаминной недостаточности они появляются также в задних столбах, особенно в пучках Бурдаха и мозжечка, и сопровождаются демиелинизацией. Изменения в нервной системе приводят у крыс и других животных к развитию параличей. На первич-

ный характер изменений, возникающих при А-авитаминозе в клетках передних рогов мозга у уток, указывает и Ригдон (Rigdon, 1952).

Учитывая постоянство возникновения гистологических изменений в нервной системе после 7-недельного пребывания крыс на А-авитаминозной диете при отсутствии в это время каких-либо других проявлений А-авитаминоза, Ирвинг и Ричардс, а впоследствии и Кетце (Coetze, 1949) предложили использовать возникновение этих изменений в качестве теста для биологического определения витамина А и потребности в нем. При одних и тех же условиях опыта доза витамина А, предохраняющая крыс от поражений нервной системы, оказалась для самцов в 1½ раза большей, чем для самок. В более поздней работе Ирвинга и Ричардса (1956) было вновь показано, что с возрастом чувствительность нервной системы крыс к недостатку витамина А уменьшается.

Связь изменений нервной системы с нарушениями формирования и строения костей

По данным Уолбаха и Биссея (1941) поражения нервной системы при А-авитаминозе носят вторичный характер и возникают из-за несоответствия между размерами нормально развивающегося головного и спинного мозга и емкостью их костных оболочек. Обширные исследования этих авторов показали, что у молодых крыс, получавших с 14-го дня рождения пищу, не содержащую витамина А, симптомы паралича появляются между 6-й и 9-й неделями (чаще всего на 54-м дне жизни). Чем позднее появляются первые признаки паралича, тем они выражены слабее, а у животных, достигших возраста 12 недель, параличи наблюдаются очень редко. Введение А-авитаминозным крысам витамина А за 7—10 дней до возникновения параличей (между 42—47-м днем жизни) предупреждает их появление. Введение витамина А после обнаружения параличей не устраняет заболевания.

По описанию Уолбаха и Биссея при вскрытии А-авитаминозных крыс, имевших уже развившиеся параличи, создается впечатление избыточного роста центральной нервной системы вследствие чрезмерно большого объема головного и спинного мозга по сравнению с объемом черепа и спинномозгового канала. Особенно резко это несоответствие выражено в отношении черепной коробки и полости канала в поясничной и крестцовой областях. В результате такого несоответствия головной мозг оказывает давление на теменные кости; последние истончаются и швы между ними нередко расходятся. В свою очередь давление со стороны костей уплощает полушария мозга, а задняя доля мозжечка выпячивается при этом в направлении *foramen magnum*. Под влиянием по-

вышенного давления образуются выпячивания мозгового вещества мозжечка в поперечные синусы.

Уплотнение и сдавление некоторых участков головного мозга наблюдаются в области костного ушного лабиринта и заднего четверохолмия. Отмечается также уплотнение и извитость зрительного нерва.

Сходные изменения происходят в спинном мозгу и в отходящих от него нервах. Задние корешковые ганглии поясничной и крестцовой областей кажутся увеличенными вследствие выпячивания извитых нервных корешков (дорсальных и вентральных) в межпозвоночные отверстия. В телах поясничных и крестцовых позвонков появляются многочисленные углубления, которые содержат грыжевые выпячивания нервных корешков на боковых поверхностях спинного мозга.

При грыжевых выпячиваниях вещество головного мозга и мозжечка подвергается различной степени дистрофии и некрозу, а измененные участки нервных корешков представляют классическую картину валлеровой дегенерации. Менее выражены изменения в спинальных ганглиях. Дистрофические нарушения в миелиновых оболочках типа демиелинизации обнаруживаются путем обычной окраски по Марки-Бушу. Изменения, сходные с описанными при А-авитаминозе у крыс, наблюдались также у свиней, щенков и цыплят.

На вторичный характер расстройств нервной системы при А-авитаминозе указывают также исследования Мелланби.

Давление спинномозговой жидкости при А-авитаминозе

Повышение давления спинномозговой жидкости является одним из характерных изменений при А-витаминной недостаточности. Причины этого явления неясны. Повышение давления спинномозговой жидкости при недостатке витамина А может сопровождаться гидроцефалией, например у кроликов [Лемминг, Вуллем и Миллен (Lamming, Woolam и Millett, 1954)], щенят (Мелланби, 1941) и других животных. Наиболее подробно изменения давления спинномозговой жидкости были изучены при А-авитаминозе у телят, у которых при этом наблюдается также расширение желудочков мозга, отек соска зрительного нерва, иногда слепота, а на вскрытии — отек полушарий мозга и расширение периваскулярных пространств. Повышение давления спинномозговой жидкости не может быть непосредственно связано со сдавлением головного мозга костями черепа, так как введение А-авитаминозным животным (в частности телятам) витамина А быстро нормализует давление спинномозговой жидкости, в то время как кости черепа не успевают еще восстановить свое нормальное строение [Мур Л., 1946; Мур и Сайкс (Moore и Sykes, 1940)].

В последнее время повышение давления спинномозговой жидкости было обнаружено и у А-авитаминозных цыплят. Оно не сопровождалось неврологическими расстройствами, изменениями в костях и затруднением оттока спинномозговой жидкости. Возможно, повышение давления связано с усиленным образованием спинномозговой жидкости, что в свою очередь, вероятно, зависит от нарушений, возникающих в клетках эпандимы при недостатке витамина А (Вуллем и Миллен, 1956). Следует, однако, тут же отметить, что повышение давления спинномозговой жидкости наблюдается как при недостатке витамина А, так и при А-гипервитаминозе, что еще более затрудняет выяснение истинной причины связи между изменением давления спинномозговой жидкости и степенью обеспеченности организма витамином А.

Нервная трофика тканей и витамин А

Мелланби еще в 1931 г. было высказано предположение, что изменения эпителия при А-авитаминозе носят вторичный характер и зависят от первичных нарушений вегетативных ганглиев и периферических нервов, иннервирующих эпителиальные ткани. В частности, возникновение ксерофтальмии рассматривалось им как результат выпадения нейротрофического контроля над эпителием роговицы со стороны гассерова узла и глазничной ветви тройничного нерва, подвергающихся при А-авитаминозе дистрофическим изменениям. До этого к таким выводам пришли и Е. Я. Герценберг с сотрудниками (1933), считая, что основной причиной метаплазии эпителия при А-авитаминозе являются первичные изменения вегетативной нервной системы. Подобная зависимость изменений эпителия от трофического влияния нервной системы не находит подтверждения в других исследованиях. В частности, Радхакришна-Рао (1936), также обнаруживший при А-авитаминозе кроликов, крыс и птиц демиелинизацию глазничной ветви тройничного нерва, нашел, что изменения роговицы при А-авитаминозе поддаются излечению витамином А, несмотря на сохранение при этом дистрофических изменений в тройничном нерве.

Витамин А и мышечная хронаксия

Имеются указания на изменения у А-авитаминозных животных (морских свинок и крыс) возбудимости тканей, определяемой измерениями нервной и мышечной хронаксии. Эти изменения свидетельствуют, возможно, о нарушении субординационного влияния центральной нервной системы. Установлена также определенная связь между сезонными колебаниями содержания витамина А в печени морских сви-

нок и изменений
вление хронаксии
лений А-авитами
Мазуэ (Chauha
трудно пока ре
ной хронаксии
ности, так как
ные изменения
в частности пр
Г. Т. Семенова

Витами

Влияние ви
тельность п
единственную
Р. М. Мамиш
повитаминоза.
таких животн
показало, что
нию активного
цесса в коре
которых животн
рефлекторной
(Р. М. Мамиш
ности при А-г
характера и
сти, которые
на В₁ и пири
вой кислоты

Из

Недостато
на яичник, в
фолликулов
зация эпите
точности, на
и влагалище
эстрального
томом А-ви
обезьян), бы
ческих мето
В семен
атрофия и
гозоидов не
навливают
отличается

нок и изменениями двигательной хронаксии. У крыс изменение хронаксии является одним из наиболее ранних проявлений А-авитаминоза [Шошар (Chauchard, 1941); Шошар и Мазуэ (Chauchard и Mazoué, 1941)]. В настоящее время трудно пока решить, в какой мере эти изменения двигательной хронаксии специфичны для А-витаминной недостаточности, так как имеются наблюдения, указывающие на подобные изменения и при других алиментарных заболеваниях, в частности при белковом голодании (А. А. Динерман и Г. Т. Семенова, 1950).

Витамин А и высшая нервная деятельность

Влияние витамина А на высшую нервную деятельность почти не изучено. Можно сослаться лишь на единственную работу в этом направлении, проведенную Р. М. Мамиш на крысах, находившихся в состоянии А-гиповитаминоза. Изучение условнорефлекторной деятельности таких животных по двигательнo-оборонительной методике показало, что недостаток витамина А приводит к ослаблению активного торможения, а также и возбуждательного процесса в коре головного мозга. Автор указывает, что у некоторых животных при этом наблюдался полный срыв условнорефлекторной деятельности с развитием картины невроза (Р. М. Мамиш, 1959). Изменения высшей нервной деятельности при А-гиповитаминозе не носят строго специфического характера и напоминают те нарушения нервной деятельности, которые наблюдались у крыс при недостатке витамина В₁ и пиридоксина, а у собак — при недостатке никотиновой кислоты и рибофлавина (см. В. В. Ефремов и др., 1956).

Изменения в органах половой системы

Недостаток витамина А не оказывает прямого действия на яичник, в котором обнаруживаются все стадии созревания фолликулов при частом отсутствии желтого тела. Кератинизация эпителия, характерная для А-витаминной недостаточности, наблюдается в яйцепроводах, эндометрии матки и влагалище. Изменения эпителия влагалища и нарушения эстрального цикла, которые являются наиболее ранним симптомом А-витаминной недостаточности у животных (крыс, обезьян), были использованы в качестве одного из биологических методов определения витамина А.

В семенниках животных при А-авитаминозе отмечается атрофия и гибель большинства клеток. Созревания сперматозоидов не происходит, однако введение витамина А восстанавливает нормальный сперматогенез. Этим А-авитаминоз отличается от Е-авитаминоза, при котором перерождаются

все зародышевые клетки вплоть до сперматогониев и процесс носит необратимый характер.

Одновременно с атрофией семенников при А-авитаминозе наблюдается прекращение выработки полового гормона и связанная с этим инволюция простаты и семенных пузырьков. По данным А. А. Селезневой (1953), у некоторых А-авитаминозных крыс наряду с изменениями структуры семенной железы отмечается гипертрофия семенных пузырьков и простаты. По наблюдениям того же автора, в семенной железе при А-авитаминозе может быть выражен в разной степени и распад сперматогенного эпителия. При одновременном недостатке в пище крыс витаминов А и Е изменения в семенниках возникают раньше, чем при недостатке одного лишь витамина А (П. Х. Попандопуло, 1952).

Гормональная деятельность половых желез находится в прямой зависимости от степени обеспечения организма витамином А. При недостатке витамина А наступает так называемая химическая кастрация, которая проявляется уже упомянутыми расстройствами эстрального цикла у самок и атрофией семенников у самцов, сопровождающейся прекращением выработки полового гормона. Расстройства в выработке последнего не зависят от недостатка гонадотропного гормона гипофиза, так как образование его у А-авитаминозных животных не нарушается. По данным Б. А. Кудряшова (1948), инъекция пролана самцам крыс при развившемся А-авитаминозе восстанавливает, как правило, нормальные размеры семенных пузырьков и простаты. Точно так же может быть восстановлен и биосинтез полового гормона при введении А-авитаминозным крысам избытка гонадостимулирующего гормона. На недостаток андростерона в организме А-авитаминозных крыс указывает Мейер и Трюан (1949). Половое влечение у самцов крыс сохраняется даже в тяжелых случаях А-авитаминоза. Значение витамина А и других витаминов в повышении продуктивности животноводства подробно описано В. Н. Букиным (1955).

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А НА ПРОЦЕСС ЭМБРИОГЕНЕЗА

Введение беременным крысам каротина стимулирует у плода развитие и дифференцировку щитовидной железы и оказывает влияние на эмбриональный овогенез. В связи с этим яичник новорожденных самок характеризуется дифференцированным строением, усиленным фолликулообразованием, интенсивным ростом овоцитов и другими признаками усиленного развития. В половых железах самцов при этом заметных изменений не наблюдалось (С. И. Тереза, 1954).

При тяжелых формах А-витаминовой недостаточности оплодотворенное яйцо в результате изменений в эндометрии не

имплантируется и погибает. Однако и при имплантации яйца и начавшемся развитии плода возможна его гибель и последующая резорбция в связи с нарушениями в планценте.

Недостаток витамина А в организме беременных животных (кроликов) в первую очередь отражается на строении и васкуляризации зародышевой части планцеты. Это вызывает нарушение питания, уменьшение в весе и размеров эмбриона, а иногда и его гибель. По данным Хейс и Кендалл (Hays и Kendall, 1956), благоприятное влияние на исход беременности у кроликов, получавших за 12—13 недель до спаривания пищу, не содержащую витамина А, оказывают инъекции прогестерона. Механизм подобного влияния остается нераскрытым. Добавление α -токоферола к пище кроликов, лишенной витамина А, приводит к некоторому уменьшению смертности эмбрионов [Лемминг, Солсбури и др. (Lamming, Salisbury и др., 1954)].

При А-авитаминозе может наблюдаться удлинение срока вынашивания плода. Плод при этом увеличивается в весе, что затрудняет роды. Помимо того, среди приплода часто отмечается большой процент врожденных уродств и увеличение мертворождаемости.

Врожденные уродства на почве А-авитаминоза описаны у крыс, поросят, телят и других животных. У поросят, родившихся от А-авитаминозных маток, наблюдается слепота, часто отсутствие глазного яблока, расщепление твердого неба, заячья губа, смещение почки; у телят, родившихся в тех же условиях, чаще всего отмечается врожденная слепота.

Особенно подробно изучены дефекты развития плода при А-авитаминозе у крыс. Нарушения развития одного или многих органов наблюдались приблизительно у 75% плодов. Помимо дефектов глаз (колобома, нарушение структуры сетчатки и др.), у таких крысят отмечались диафрагмальные грыжи, гипоплазия почечной паренхимы, эктопия почек, отсутствие мочеиспускательного канала и реже гипоспадия и подковообразная почка.

Особый интерес представляют пороки развития сердечно-сосудистой системы, которые напоминают врожденные пороки развития этой же системы у детей и указывают на возможное влияние внешних факторов на развитие и формирование плода. К таким врожденным порокам относятся дефекты межжелудочковой и аортально-пульмональной перегородок, ненормальное развитие дуги аорты и отходящих от нее сосудов и др. Экспериментально доказано, что дача витамина А самкам, находящимся в состоянии А-гиповитаминоза, уменьшает число случаев уродств в потомстве, причем, чем раньше начато введение витамина А, тем выше процент нормально развитых детенышей [Уилсон, Рос, Варканый (Wilson, Roth, Warkany, 1953)].

Недостаток витамина А в материнском организме оказывает отрицательное влияние на развитие плода главным образом в период активной закладки органов [Жиру и Мартине (Giroud и Martinet, 1956)].

Патогенез пороков развития при А-авитаминозе еще не ясен. Такие же пороки развития могут наблюдаться и при других формах пищевой недостаточности, под влиянием инфекций, интоксикаций и действия лучистой энергии.

МЕСТНАЯ И ОБЩАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ А-АВИТАМИНОЗЕ

Уменьшение общей и местной сопротивляемости к инфекциям настолько часто сопутствует А-авитаминозу, что это дало основание для названия витамина А «антиинфекционным» (Клаузен, 1938). Следует отметить, что при достаточном обеспечении организма витамином А дополнительное введение его не влияет на течение инфекционного процесса (Юзатц, 1936).

По наиболее распространенным представлениям, изменение резистентности организма к инфекциям при А-авитаминозе связано со снижением защитной барьерной функции слизистых оболочек в связи с характерной для авитаминоза метаплазией эпителия. Харрис и др. (Harris и др., 1932) считают образование инфекционных очагов в ряде органов при А-авитаминозе инфекцией особого типа и связывают ее возникновение с наличием участков кератинизированного эпителия.

Частота появления инфекционных очагов и воспалительных изменений в различных органах А-авитаминозных крыс неодинакова (табл. 18).

Таблица 18
Изменения в различных органах крыс при А-авитаминозе

Изменения в органах	Частота обнаружения в процентах к общему количеству животных
Заболевания мочевыводящих путей	44
Заболевания среднего уха и носовых пазух	20
Острые воспаления тонких и толстых кишок и геморрагии пилорической части желудка	21
Инфекционные процессы в легких	9
Ксерофтальмия	38
Абсцессы дна полости рта с нагноением шейных лимфатических узлов (по мере старения животных)	79—90

По более поздним данным Хитон, Лоу и Мортон (1951), нагноение подчелюстных лимфатических узлов было выявлено только у 3 крыс из 198, длительно получавших пищу, лишенную витамина А.

Говоря о большей восприимчивости А-авитаминозных животных к экспериментальным инфекциям и о более тяжелом течении этих инфекций, Харрис с сотрудниками подчеркивали, что в данном случае организм подвергается одновременному воздействию пищевой недостаточности и бактериальной инфекции, что, естественно, вызывает более тяжелые расстройства организма, чем те, которые наблюдались бы при наличии одной лишь инфекции или только одной А-витаминной недостаточности. Следует отметить, что еще в 1929 г. Л. А. Черкес обратил внимание на то, что авитаминозные состояния сопровождаются калорийным голоданием, которое в свою очередь отражается на резистентности организма к инфекциям. В отношении витамина А это было подтверждено исследованиями Клиглера и др. (Kligler и др., 1940), показавшими, что снижение устойчивости А-авитаминозных мышей и крыс к заражению культурой *Bac. typhi* обусловливается не дефицитом витамина А и не прекращением предполагаемого антиинфекционного действия витамина А, а меньшим количеством принимаемой пищи, т. е. сопутствующим голоданием, в том числе, возможно, и белковым.

При А-авитаминозе, как, впрочем, и при всех остальных формах витаминной недостаточности, наблюдается резкое снижение общей реактивности организма (Б. А. Лавров, 1951). В частности, эти изменения реактивности проявляются в замедленном и более слабом течении воспалительного процесса у А-авитаминозных животных (Тан Су-Энь, 1956).

А-витаминная недостаточность не отражается на содержании в сыворотке антител, на их образовании в организме и на ряде других реакций иммунитета. По данным Натвиг (Natwig, 1941), при А-авитаминозе не наблюдается существенных изменений в титре комплемента в сыворотке, содержании в ней бактерицидных веществ, не снижается способность к фагоцитозу и не нарушается образование агглютининов. Изменения в выработке антител могут наблюдаться лишь у животных с наиболее тяжелыми проявлениями А-авитаминоза накануне их гибели. Геллхорн и Дунн (Gellhorn и Dunn, 1936) считают, что снижение фагоцитарного индекса при продолжительном А-авитаминозе объясняется общим истощением, являющимся следствием авитаминоза. По данным Т. Ф. Янченко (1950), течение активной и пассивной анафилаксии у белых мышей заметно изменяется при наличии у них явлений гипо- либо гипervитаминоза А. Однако отсутствие точных указаний по методике про-

ведения опытов лишает возможности судить, в какой мере результаты, полученные в отношении реакции на анафилактический шок у животных в состоянии А-гипервитаминоза являются достоверными.

Заслуживают внимания данные о течении экспериментального туберкулеза при А-витаминной недостаточности у крыс, обычно крайне резистентных к заражению возбудителями туберкулеза человека и рогатого скота. В ряде случаев при наличии А-авитаминоза удается вызвать заражение крыс туберкулезом. Имеются наблюдения о том, что крысы более всего чувствительны к заражению штаммами туберкулеза птиц, особенно при внутрибрюшинном введении этой культуры. В случаях такого заражения наблюдалось ускоренное развитие заболевания и творожистое перерождение пораженных лимфатических узлов. Устранение А-авитаминозного состояния после заражения туберкулезом предотвращает быструю гибель животных.

Л. Г. Берзиня (1958), исследуя обмен и биосинтез витамина А у ряда животных (кошек, собак, кроликов, морских свинок и крыс) в условиях заражения их экспериментальным туберкулезом, обнаружила уменьшение содержания витамина А в печени и крови. Образование витамина А из каротина при этом не нарушается. Исчезновение витамина А из крови у крыс является ранним признаком развития туберкулеза. Полноценная пища с большим содержанием каротина уменьшает активность и степень развития туберкулезного процесса.

Глистная инвазия и протозойные инфекции при А-авитаминозе

При А-авитаминозе не только снижается резистентность животных к бактериальной инфекции, но в этом состоянии они более подвержены глистной инвазии и некоторым формам протозойных инфекций. Так, например, А-авитаминозные крысы чувствительнее к заражению бартоонеллами и заболеванию трихинеллезом, а страдающие этим авитаминозом курицы и индюки легче заболевают кокцидиозом. Особенно характерно при А-авитаминозе крыс учащение случаев спонтанного бартоонеллеза, что связано, по-видимому, с атрофией лимфатического аппарата и понижением фагоцитарной функции ретикуло-эндотелиальной системы. Указанные изменения наряду с метаплазией эпителия влияют на течение спонтанных инфекций в легких. При этих инфекциях у А-авитаминозных крыс заболевание распространяется с бронхов на легкое, в результате чего возникает диффузная некротическая бронхопневмония.

ГЛАВА II

А-ВИТАМИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЧЕЛОВЕКА

А-авитаминоз — заболевание и до настоящего времени широко распространенное преимущественно среди детского и отчасти взрослого населения колониальных и полузависимых стран Азии и Африки, а также Латинской Америки. Именно поэтому врачам и исследователям, работавшим в указанных странах, принадлежат наиболее подробные описания клинических проявлений А-авитаминоза у человека.

Пища беднейших слоев населения этих стран характеризуется недостаточным содержанием не только витамина А, но и ряда других витаминов, а также белков. В связи с этим часть признаков, описанных в качестве специфических симптомов А-витаминной недостаточности, в действительности является результатом проявлений многообразных расстройств питания, связанных с поливитаминовой недостаточностью и белковым голоданием. К таким смешанным формам витаминно-белковой недостаточности относятся часто встречающийся среди детского населения «квашиоркор» в Африке, «гикан» («хикан») в Японии и другие заболевания, а также описанные значительно ранее заболевания у детей, известные под названием *Mehlnärschaden* и *dystrophia алиментарная*.

Этиологически различают первичные (алиментарные) и вторичные, или эндогенные, формы А-витаминной недостаточности. Возникновение первичных форм связано с отсутствием в пище продуктов, содержащих витамин А или каротин. Примером такого авитаминоза является учащение случаев ксерофтальмии и кератомалации среди детского населения Дании в годы первой мировой войны в связи с вывозом из Дании масла и замены его маргарином, а цельного молока — снятым. Из-за отсутствия витамина А в пище первичный А-авитаминоз часто развивается и у искусственно вскармливаемых детей.

Вторичные, или эндогенные, формы А-витаминной недостаточности возникают при нарушении обмена ви-

гамина А в организме. Чаще всего они связаны с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы. При этих заболеваниях нарушается всасывание витамина А и каротина, превращение последнего в витамин А, резервирование витамина А в печени и, наконец, поступление его из печени в кровь. При заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением поступления в двенадцатиперстную кишку желчи, вторичная недостаточность связана с расстройствами всасывания витамина А и главным образом каротина. Расстройства всасывания последнего наблюдаются в ряде случаев и при заболеваниях щитовидной железы, при которых также возможны проявления вторичного А-авитаминоза. При гепатитах, особенно при циррозах печени, вторичная недостаточность связана с нарушениями резервирования витамина А, а также с расстройством неизученных еще механизмов, регулирующих поступление витамина А из печени в кровь и с превращением при этом эфирной формы витамина в активную спиртовую форму.

Нарушение образования при заболеваниях печени белков — носителей витамина А — также может явиться одной из причин, препятствующих поступлению витамина А в кровь, в которой он циркулирует в виде липопротеидных комплексов.

Вторичная недостаточность в связи с заболеваниями поджелудочной железы особенно часто наблюдается у детей раннего возраста.

Эндогенные формы А-авитаминоза возможны при острых и хронических инфекциях. Одной из причин авитаминоза в этих случаях может явиться разрушение витамина А в организме.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА

Нарушения, возникающие при непродолжительных формах недостаточности витамина А, чаще всего носят функциональный характер и ограничиваются нарушениями ночного зрения — куриной слепотой, или гемералопией. При более продолжительных формах недостаточности к нарушениям зрения присоединяется ряд других симптомов, связанных с метаплазией эпителия слизистых оболочек и кожных покровов. Так, в результате изменений конъюнктивы глаза и слезных желез возникает основной клинический признак А-авитаминоза — ксерофтальмия, а иногда и кератомалиция.

Метаплазия эпителия слизистых оболочек рта, зева и дыхательных путей приводит к появлению у больных ощущений сухости во рту, в носу и к охриплости голоса. Возникают хро-

нические риниты, ларингиты, бронхиты и пневмонии, являющиеся частыми осложнениями А-витаминной недостаточности, особенно у детей. В ряде случаев при А-авитаминозе наблюдается понижение обоняния, уменьшение тактильной чувствительности слизистой оболочки носа, а со стороны уха — укорочение костной и воздушной проводимости, понижение нижней границы слуха и восприятия шепотной речи (В. И. Стрелов, 1942).

Может наблюдаться также понижение секреции желудочного сока (иногда вплоть до ахилии), а также склонность к поносам. Описанные изменения в желудочно-кишечном тракте трудно отнести за счет одной лишь А-витаминной недостаточности, так как последняя, особенно у детей, часто сопровождается рядом других нарушений питания, которые сами по себе могут явиться причиной указанных нарушений секреции желудка и расстройства со стороны кишечника.

Данные о способности витамина А нормализовать кислотность желудочного сока в случаях ее снижения или полного отсутствия не вполне достоверны, так же как и данные об устранении при помощи витамина А симптомов язвы желудка (Боллер, 1936).

Имеются сообщения о повышении под влиянием витамина А содержания липазы и триптической активности сока поджелудочной железы (Херфорт, 1938). При А-авитаминозе у человека наблюдаются также изменения слизистой оболочки мочевых путей.

А-витаминная недостаточность наиболее полно выражена у детей, особенно грудных, которые из-за отсутствия в их организме запасов витамина А особенно чувствительны к его недостатку.

Возникновению А-авитаминоза у детей способствуют заболевания желудочно-кишечного тракта.

Чаще всего А-витаминная недостаточность проявляется у грудных детей, переведенных вследствие тех или иных причин на искусственное вскармливание препаратами из обезжиренного молока без добавления витамина А. Причиной авитаминоза может явиться и недостаточное содержание витамина А в организме матери и ее молоке.

При А-витаминной недостаточности у грудных детей наблюдаются задержка роста и умственного развития, анемия, неподдающаяся лечению фолиевой кислотой, препаратами печени и железа, иногда явления гепатоспленомегалии, склонность к инфекциям дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, отиты), ксерофтальмия и размягчение роговицы с последующей потерей зрения; пиурия, гематурия и большое количество эпителиальных клеток в осадке мочи [Басс и Каплан (Bass и Caplan, 1955)]; кольпокератоз [Кюблер

(Kübler, 1958); Гутейль (Guteil, 1956); Ринд (Rind, 1955)]. Особенного внимания заслуживают симптомы со стороны нервной системы: гидроцефалия, сопровождающаяся повышением спинномозгового давления и выпячиванием родничка, часто парез лицевых нервов, ригидность мышц затылка и спины. Содержание витамина А в крови значительно понижено, либо он не обнаруживается вовсе. Назначение препаратов витамина А быстро (в течение нескольких дней) устраняет большинство из описанных симптомов. Известны случаи А-авитаминоза у грудных детей при врожденной атрезии желчного протока (Басс и Каплан, 1955).

В отличие от детей у взрослых А-витаминная недостаточность проявляется чаще всего нарушениями ночного зрения и значительно реже ксерофтальмией. Однако при продолжительном авитаминозе изменения в организме взрослого человека полностью совпадают с изменениями, описанными у детей и у экспериментальных животных. Так, в одном из двух известных случаев смерти взрослого человека при явлениях вторичного А-авитаминоза, Фингерландт обнаружил кератинизирующую метаплазию эпителия трахеи, конъюнктивы, выводных отверстий желез в глотке и пищеводе, в волосяных фолликулах и потовых железах, в простате и мочевыводящих путях, включая и собирательные каналы почки. Отмечено разрыхление и отслаивание эпителия слизистых оболочек почечных лоханок, в мочеточниках и мочевом пузыре. Отслаивание слизистой оболочки в последнем протекало по типу псевдомембранозного цистита. В почечных каналах обнаружены конкременты в виде мелких почечных камней. При жизни больного у него было понижено ночное зрение, наблюдался ксероз конъюнктивы и изменения кожи типа псориазической сыпи (Фингерландт, 1957).

Как уже неоднократно подчеркивалось, ни у детей, ни у взрослых не наблюдаются чистые формы А-витаминной недостаточности, так как недостатку в пище витамина А, как правило, сопутствуют другие формы витаминной, а также белковой недостаточности. Более точные представления о подлинных признаках А-авитаминоза, скорости их возникновения и проявления получены за последние годы в результате специально проведенных наблюдений на взрослых людях, добровольно получавших в течение длительного времени полноценную во всех отношениях диету за исключением содержания в ней витамина А. Проведение подобных исследований на детях невозможно из-за опасности нарушения нормального их развития.

Изучение последствий экспериментального А-авитаминоза у человека было в основном проведено в период 1939—1949 гг. и завершено наиболее фундаментальными исследованиями в Шеффилде.

В ряде таких исследований первым проявлением А-витаминной недостаточности являлись нарушения темновой адаптации, которые отмечались уже в сравнительно ранние сроки после исключения из пищи витамина А. Так, Боэр, Каллисон и Хьюстон (Booher, Callison и Hewston, 1939) отметили у 5 испытуемых появление расстройства темновой адаптации на 16-й, 27-й, 29-й, 39-й и 124-й дни наблюдения. Нарушения темновой адаптации были констатированы также на 6-й и 19-й дни пребывания на диете, не содержащей витамина А. В некоторых случаях ухудшение темновой адаптации наступало уже на следующий день после исключения из пищи витамина А [Уолд и Стивен (Wold и Steven, 1939)].

Более разностороннее и продолжительное изучение изменений, наступающих при А-авитаминозе, проведено Вагнером (Wagner, 1940) на 10 здоровых людях; общая продолжительность наблюдений — 292 дня, из них 188 дней обследуемые получали пищу, не содержащую витамина А. Вес обследуемых в первую половину наблюдений нарастал, в дальнейшем снижался в среднем на 4,4 кг. Одновременно наблюдались изменения в цветном поле зрения.

У обследуемых отмечалось также падение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови (на 4—5-м месяце наблюдений), анизоцитоз, пойкилоцитоз, удлинение времени свертывания крови, падение числа тромбоцитов, лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо, а иногда появление миелоидных клеток.

Наличие изменений белой крови (лейко- и нейтропения, увеличение числа больших и уменьшение малых лимфоцитов) при А-витаминной недостаточности у детей и взрослых обнаружили еще раньше Эббот и др. (1939). Однако в ряде случаев А-авитаминоза у человека изменения форменных элементов в крови не наблюдалось (Франк, 1934; Хюм и Кребс, 1949).

В исследованиях Уолда с сотр. (1942) испытуемые до перевода на диету, лишенную витамина А, получали предварительно в течение месяца по 75 000 МЕ витамина А в день. В этих условиях 6-месячное пребывание на диете, лишенной витамина А, не отразилось на содержании этого витамина в крови. Порог темновой адаптации либо не менялся, либо очень медленно возрастал. Работоспособность и физическое состояние обследуемых, судя по пульсу, артериальному давлению, легочной вентиляции, потреблению кислорода, дыхательному коэффициенту и содержанию в крови молочной кислоты, за весь период наблюдений не менялись.

Результаты наблюдений Уолда и др. сходны с данными Бреннера и Робертса (1943), которые обращали основное

внимание на выявление ранних симптомов недостаточности и с этой целью изучали нарушения темновой адаптации, макро- и микроскопические изменения кожи и конъюнктивы, состояние форменных элементов крови и содержание в ней витамина А. Наблюдения проведены на 5 студентах, получавших до этого хорошее питание. Продолжительность пребывания на пище, лишенной витамина А, равнялась $4\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$ месяцам. У обследуемых в течение всего периода наблюдений не были обнаружены нарушения темновой адаптации. Поле зрения оставалось без изменений. Содержание витамина А в крови было устойчивым и по временам даже неожиданно повышалось. Не отмечалось также характерных изменений крови и кожи. Отдельные изменения со стороны глаз не могли быть с уверенностью отнесены за счет недостаточности витамина А. Общее самочувствие обследуемых оставалось без изменений. Простудные заболевания в зимний период отмечались не чаще, чем обычно, не было жалоб и на расстройства ночного зрения. Отсутствие у обследуемых симптомов, характерных для А-витаминной недостаточности, связывается авторами либо с недостаточной продолжительностью наблюдений, либо с тем, что изучавшиеся показатели не отражали изменений, сопутствующих начальным (ранним) стадиям недостаточности.

Наиболее обширные наблюдения по выявлению динамики развития А-витаминной недостаточности у человека были осуществлены в Англии в годы второй мировой войны под руководством Хюм и Кребса (1949). Основной задачей исследований, проведенных на 20 мужчинах и 3 женщинах и продолжавшихся от $6\frac{1}{2}$ до 25 месяцев, было определение потребности в витамине А. В диете содержалось менее 70 МЕ α - и β -каротина и ничтожные количества витамина А, но она была полноценной во всех остальных отношениях. 16 обследуемых лиц получали такую диету без добавления витамина А или каротина, 7 остальных служили контролем. Помимо определения витамина А в крови и темновой адаптации, у обследуемых изучались изменения веса, проводились общие клинические обследования, исследования глаз при помощи щелевой лампы, биопсия кожи, **определение гемоглобина и клеточного состава крови, фракционное определение кислотности желудочного сока.** Изучалась также утомляемость слуха, внимание, работоспособность и др.

Из всех показателей наиболее чувствительными были изменения содержания витамина А в крови и состояния темновой адаптации. Первым признаком, появившимся в результате пребывания обследуемых на диете, лишенной витамина А (как это отмечалось и в других обследованиях), было резкое падение содержания каротина в крови. Изменения содержания витамина А в крови ясно определились после

8 месяцев пребывания на авитаминозной диете. При этом заметная тенденция к снижению наблюдалась у 10 из 16 обследуемых. В дальнейшем у четырех из них содержание витамина А упало ниже 50 МЕ, однако у одного обследуемого оно оставалось без изменений даже спустя 22 месяца.

Конечный порог темновой адаптации не менялся 4 первых месяца и ухудшился в течение дальнейших 5 зимних месяцев с последующим улучшением к 9-му месяцу пребывания на А-авитаминозной диете. В конечном итоге значительный подъем порога адаптации выявился лишь у 3 обследуемых на 10-м, 12-м и 20-м месяце от начала наблюдений. Резкое падение содержания витамина А в плазме на несколько недель опережало заметное ухудшение адаптации; последнее никогда не наблюдалось у лиц, у которых содержание витамина А в плазме превышало 50 МЕ в 100 мл крови.

У некоторых обследуемых единственным проявлением А-витаминной недостаточности явились изменения поля зрения, обнаруженные при измерении его методом палочковой скотометрии.

Вес обследуемых за время наблюдений не изменился. Не удалось также выявить существенных изменений и в отношении ряда других клинических показателей. Это относится к биомикроскопическим исследованиям роговицы и конъюнктивы, исследованиям крови (включая кровяные пластинки), желудочной секреции, склонности к простуде и др.

Общими для всех обследуемых симптомами были сухость кожи и неприятные ощущения в глазах, жжение, чувство присутствия инородного тела — песка. Отмечалось также ухудшение слуха. На возможную связь ухудшения слуха с проявлениями А-витаминной недостаточности указывал впоследствии и Рюди (Ruedi, 1954). У некоторых обследуемых еще в начале наблюдений отмечался фолликулярный гиперкератоз, проявления которого не были связаны с наличием или отсутствием в пище витамина А.

Исследования, проведенные в Шеффилде, а также некоторые другие показывают, что А-витаминная недостаточность у взрослого человека развивается крайне медленно, а ее начальные симптомы очень ограничены и выявляются с большим трудом. Такое замедленное развитие А-авитаминоза у взрослых объясняется, по-видимому, наличием в их организме нередко значительных запасов витамина А. Отмечено в ряде ранних исследований быстрое нарушение темновой адаптации, наступившее через несколько дней или недель после лишения обследуемых витамина А, объясняется либо методическими погрешностями при проведении обследований, либо недостаточными запасами у испытуемых витамина А.

ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нарушение ночного зрения, известное под названием куриной слепоты, или гемералопии, лишаящее человека с наступлением сумерек ориентировки в пространстве и способности к передвижению в темноте, является наиболее специфическим и, по-видимому, одним из ранних проявлений А-витаминной недостаточности. Значительно позднее к расстройствам зрения присоединяются поражения конъюнктивы, а в ряде наиболее тяжелых случаев — и поражения роговицы.

Одним из первых исследователей, правильно установивших зависимость между нарушением ночного зрения и отсутствием в пище веществ, содержащихся в жирах, был Лаверан (Lavegane).

Еще в 1858 г. в работе о происхождении гемералопии он писал, что «...под влиянием неправильной и недостаточной пищи, то есть когда в ней отсутствуют некоторые необходимые для возобновления наших тканей элементы, могут развиваться как цинга, так и гемералопия, но для развития этих двух болезней в пище должны отсутствовать не одни и те же элементы, потому что тогда, когда для цинготного больного необходимы свежие овощи, для человека, страдающего гемералопией, необходимы жирные вещества и животная пища. Чрезвычайно интересно, что тот же Лаверан указывал, что рыбий жир должен несомненно содержать какой-нибудь элемент, необходимый для питания, для восстановления сетчатки» (цит. по И. М. Луценко, 1893).

Из русских исследователей наиболее близко к современным представлениям о происхождении гемералопии подошел в 1892 г. М. В. Савельев. На основании своих наблюдений и патогистологических исследований, проведенных профессором Ангелюччи, он предположил, что куриная слепота зависит от исчезновения жира в палочках и колбочках сетчатки, и рассматривал это заболевание как следствие жирового голодания.

В дореволюционной России заболевания гемералопией — куриной слепотой — носили массовый, «эпидемический» характер и наблюдались чаще всего в весенне-летние месяцы среди сельского населения и в войсках. Большинство военных врачей, так же как и врачи земства, отмечали высокие лечебные свойства рыбьего жира, быстро излечивавшего куриную слепоту. Исторические сведения о заболевании глаз, связанных с А-авитаминозом, и о гемералопии подробно изложены в монографии Л. А. Черкеса «Витамины и авитаминозы» (1920) и позднее Ю. Н. Квитницким-Рыжковым (1953).

Случаи гемералопии среди гражданского населения, а также в войсках наблюдались и в годы второй мировой войны (К. С. Петровский, 1955).

Темновая адаптация, ее исследование и нарушения

У здорового человека при переходе от яркого света к темноте световая чувствительность глаза резко возрастает (до 200 000 раз), чем обеспечивается способность глаза к зрению в темноте, что иначе называется темновой адаптацией. Способность к темновой адаптации и скорость ее наступления зависят от присутствия и концентрации в палочках сетчатки светочувствительного вещества — родопсина, содержащего витамин А. В главе 7-й подробно изложено участие

витамина А в химических процессах, лежащих в основе ночного зрения, и указано, что в условиях А-витаминной недостаточности замедляется восстановление родопсина и происходит темновая адаптация.

Состояние световой чувствительности сетчатки зависит, однако, не только от концентрации в ней витамина А, и не все случаи гемералопии связаны с недостаточным обеспечением организма этим витамином. Помимо А-витаминной недостаточности темновая адаптация может изменяться в зависимости от функциональных нарушений в сетчатке, носящих часто невыясненный характер (идиопатическая гемералопия), при заболеваниях сетчатки, а также под влиянием изменений общего состояния организма (при лихорадочных состояниях, острых инфекциях и других заболеваниях).

Исследования темновой адаптации проводятся при помощи приборов — адаптометров разных систем, позволяющих определять минимальное световое раздражение, вызывающее у обследуемых чувство света. Из зарубежных моделей адаптометров распространенными являются адаптометры Нагеля, а также Бирх-Гиршфельда. В СССР пользуются адаптометром Е. М. Белостоцкого и И. М. Гофмана и др. Для ориентировочных определений адаптации к темноте применяют прибор С. В. Кравкова и Н. А. Вишневого, сконструированный на основе феномена Пуркинье.

Для определения темновой адаптации глаз предварительно (обычно в течение 15 минут) подвергают воздействию яркого света, в результате чего происходит обесцвечивание зрительного пурпура. Указанный процесс носит название дезадаптации. Ее назначение заключается в создании однотипного фона для исследования темновой адаптации. После дезадаптации обследуемому в темноте показывают на экране прибора освещенный в различной степени объект наблюдения. В таких приборах, как, например, адаптометр Нагеля, объектом наблюдения служит освещенность самого экрана. Определения проводятся через каждые 5 минут. Процесс адаптации практически заканчивается на 45—60-й минуте. Результаты определения наносятся в виде кривой на систему координат, где на оси абсцисс откладывают показания прибора, выраженные в относительных единицах световой чувствительности или в логарифмах этих величин, а на оси ординат — время, в течение которого проводилось определение.

Различия в приборах, технике определения и оценке полученных результатов нередко являлись источником ошибочных представлений о наличии у обследуемых значительных нарушений темновой адаптации. Техника исследования темновой адаптации подробно изложена в специальной монографии Б. Г. Коробко (1958).

При сильном засвечивании в первые минуты темновой адаптации происходит выключение палочкового аппарата и функционирующим остается лишь колбочковый аппарат (колбочковая фаза адаптации). Восстановление функций палочкового аппарата, определяющего все дальнейшее течение адаптации, наступает через 5—7 минут после окончания засвечивания. Изменения функционального состояния палочек и колбочек отражаются на форме адаптационной кривой, ко-

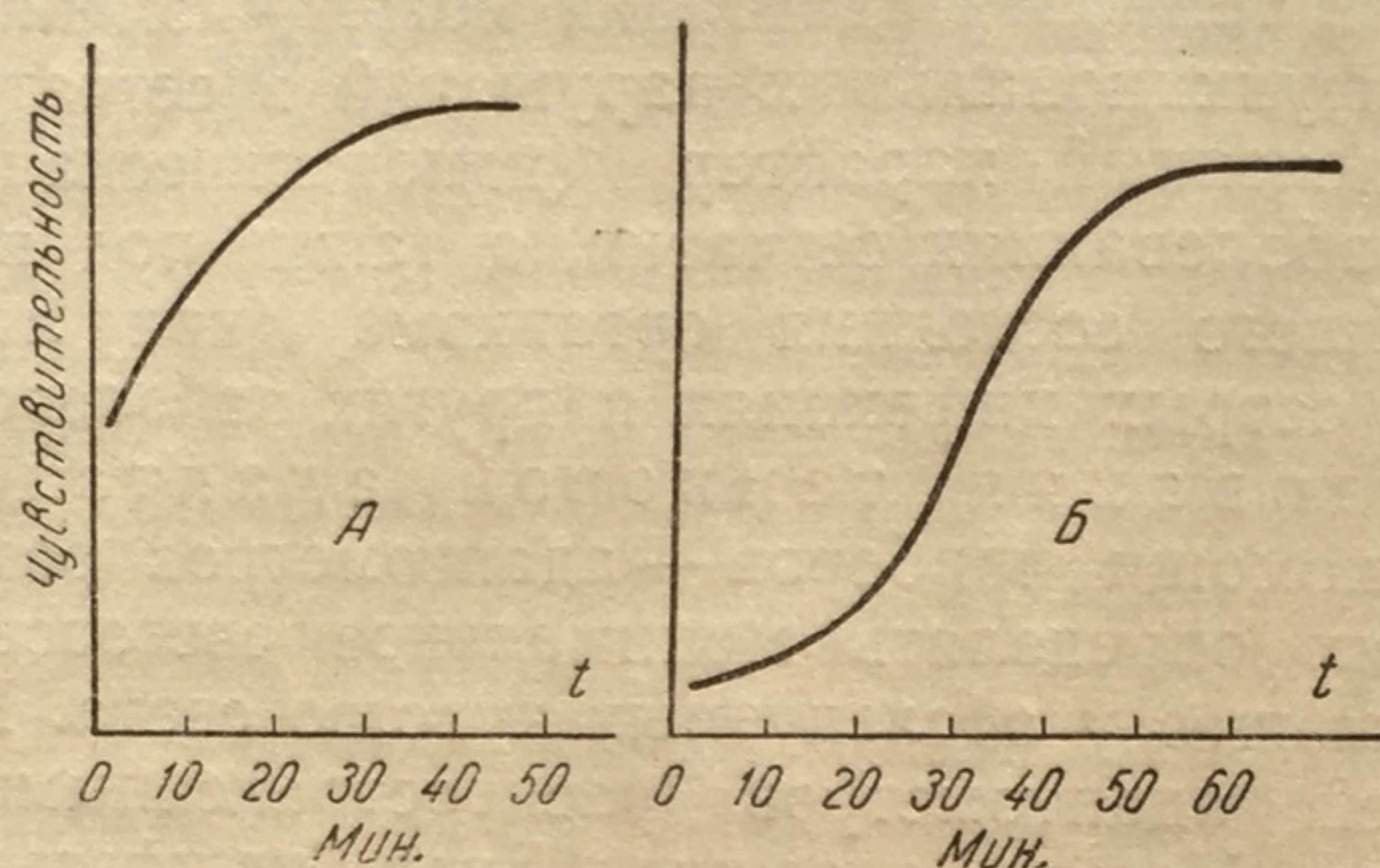


Рис. 11. Типичные кривые темновой адаптации.

А — нарастание чувствительности после пребывания глаза на слабом свете; Б — после сильного засвечивания (по С. В. Кравкову).

торая приобретает изогнутую форму из-за перегиба, образующегося на месте перехода колбочковой фазы в палочковую фазу адаптации (рис. 11).

Чрезвычайно важна продолжительность времени, в течение которого исследуют темновую адаптацию. Нельзя проводить измерение в течение только первых нескольких минут пребывания обследуемого в темноте, так как при этом выпадает конечный порог адаптации, изменения которого характерны для А-витаминной недостаточности. Медленное нарастание чувствительности глаза может быть прослежено во время 24-часовой адаптации, но практически уже через 60 минут темновую адаптацию можно считать достигшей относительно постоянного уровня (С. В. Кравков, 1950). В отличие от этого при А-витаминной недостаточности наступление темновой адаптации затягивается до нескольких часов, а в особо тяжелых случаях не наступает вовсе.

Факторы, влияющие на темновую адаптацию

Ночное зрение и темновая адаптация, как указывалось выше, являются сложным психофизиологическим процессом, на который, помимо пищевых факторов, влияет физиологи-

ческое состояние организма, ряд патологических и психогенных факторов, в том числе и эмоциональное состояние.

Известны физиологические колебания световой чувствительности глаза и темновой адаптации в зависимости от времени суток, возраста обследуемых, климатических условий, времени года, степени утомления, высоты над уровнем моря, функционального состояния внутренних органов, действия фармакологических веществ и др. Сезонные изменения темновой адаптации наблюдаются даже у людей, получающих длительное время пищу, лишенную витамина А. На состояние световой чувствительности оказывает влияние также сонливость и недосыпание. У лиц, длительно находившихся по роду занятий в условиях прерывистого сна, обнаружено понижение темновой адаптации, не устранявшееся введением больших доз витамина А и каротина (Л. А. Лапина, 1949). Отсутствие реакции на введение витамина А указывает в данном случае на изменения световой чувствительности в зависимости от функционального состояния центральной нервной системы.

Значительное снижение световой чувствительности глаза наблюдалось у летчиков при подъеме на высоту в условиях недостатка кислорода — гипоксемии. Эти нарушения легко устранялись вдыханием кислорода и не улучшались под воздействием больших доз витамина А [Розе и Шмидт (Rose и Schmidt, 1947)].

Снижение темновой адаптации в условиях гипоксемии, как и в условиях прерывистого сна, связано, вероятнее всего, не с изменением фотохимических веществ сетчатки, а с нарушениями функционального состояния центральной нервной системы.

Изменения световой чувствительности глаза, возникающие под влиянием ряда физиологических факторов и изменений общего состояния организма, заставляют с большой осторожностью относиться к оценке результатов определения темновой адаптации. Об ускорении или замедлении темновой адаптации можно судить лишь в результате повторных определений с учетом всех факторов, которые могут оказать влияние на темновую адаптацию (время проведения исследований, период года, возраст и др.).

Используя метод определения световой чувствительности глаза для выявления А-витаминной недостаточности, не следует забывать, что адаптационные кривые у людей даже при достаточной обеспеченности их витамином А подвержены значительным индивидуальным колебаниям [Пис и Вендт (Pies и Wendt, 1940)] (рис. 12). Динст и др. (1942), проводя изучение темновой адаптации у 1000 практически здоровых людей, обнаружили, что конечный порог адаптации колебался у них в пределах 12 600—64 000 единиц.

Поэтому одна лишь кривая адаптации не всегда может служить критерием наличия или отсутствия у обследуемого А-витаминной недостаточности.

При невысоком подъеме адаптационной кривой наличие у обследуемого А-витаминной недостаточности выявляется по-

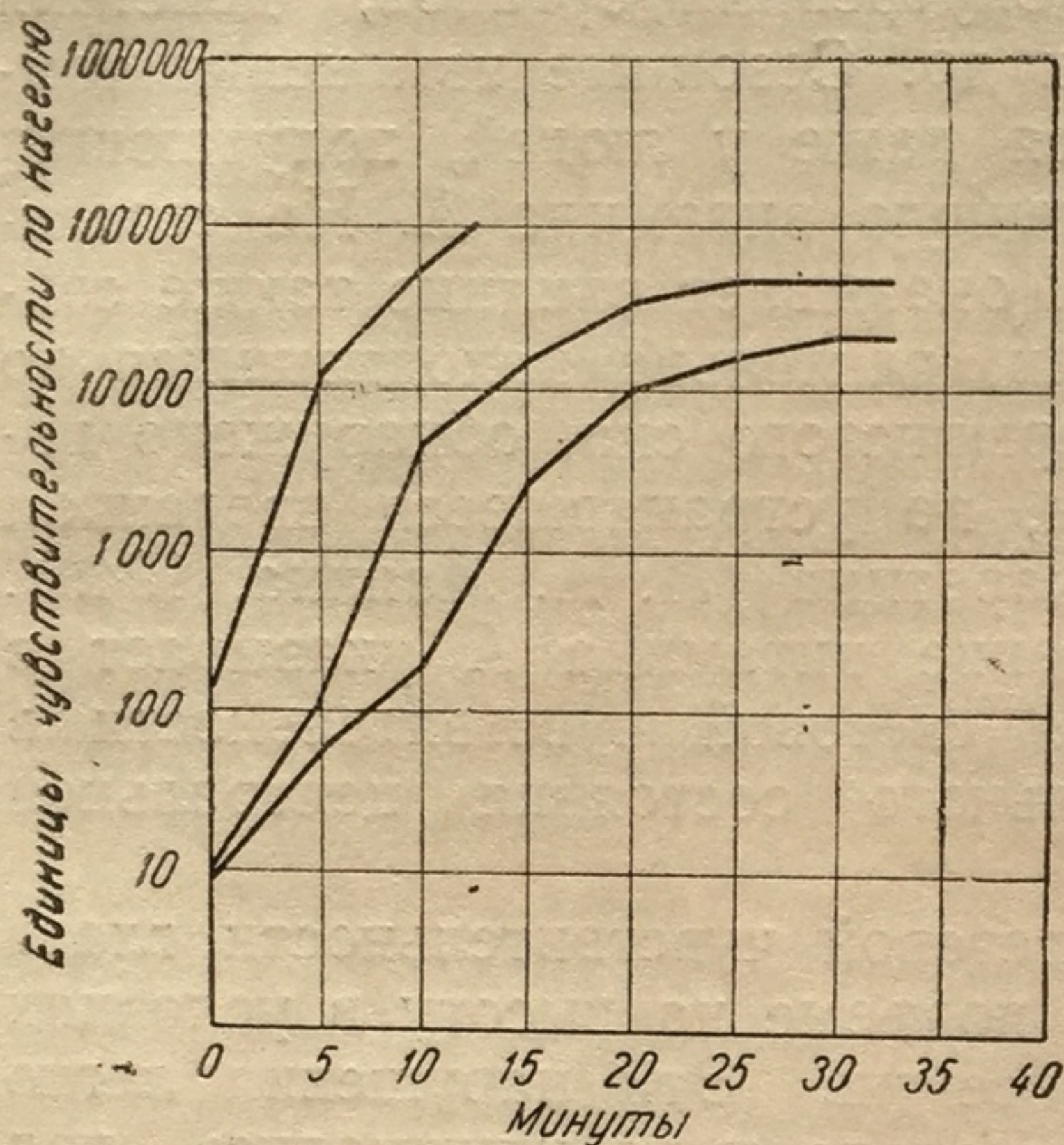


Рис. 12. Адаптационные кривые здоровых, нормально питающихся людей (по Pies и Wendt, 1940).

вторными определениями темновой адаптации после введения витамина А в течение нередко нескольких недель. Различное влияние, которое оказывает введение витамина А на течение адаптации, показано на рис. 13. По некоторым данным, при наличии А-витаминной недостаточности изменения порога адаптации могут быть обнаружены уже через несколько минут после введения витамина А (Е. Е. Вербицкая и И. И. Литвак, 1940).

Для обеспечения нормальной темновой адаптации суточный рацион должен содержать не менее 2500 МЕ (0,8 мг)

витамина А. Однако, по некоторым наблюдениям, увеличение содержания в пище этого витамина до 2,25 мг (М. С. Трусов, 1958) и 5 мг (Л. А. Лапина, 1958) способствует повышению темновой адаптации. У здоровых взрослых людей отсутствие витамина А в пище очень медленно сказывается на состоянии темновой адаптации. В исследованиях, проведенных в Шеффилде, из 11 обследуемых, получавших пищу, лишенную витамина А, нарушения темновой адаптации наступили лишь у троих, и притом только через 10, 12 и даже 20 месяцев после исключения витамина А из пищи. Такое замедленное развитие гемералопии связано, по-видимому, с наличием в организме взрослых запасов витамина А. На медленные изменения темновой адаптации у взрослых при отсутствии в пище витамина А указывают также Ширд, Вагенер и Брунстинг (Sheard, Wagener и Brunsting, 1944).

Калорийное голодание способствует значительному понижению световой чувствительности глаза и ускоряет наступление гемералопии (А. А. Коллен, Ф. К. Меньшиков и О. М. Шершевская, 1940).

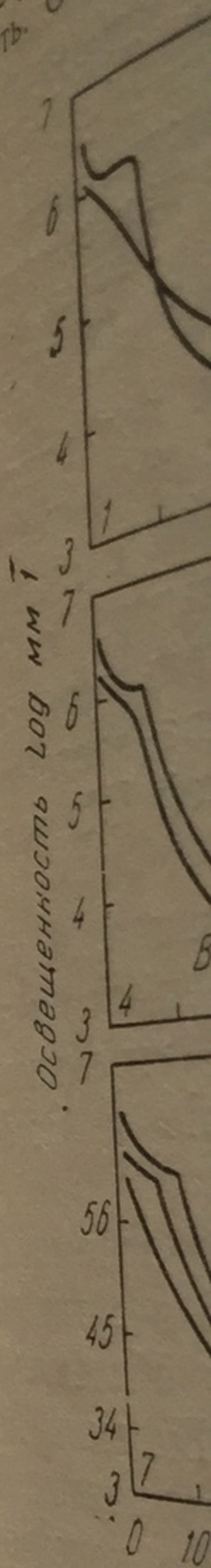


Рис. 13. Адаптационные кривые при наличии и отсутствии витамина А. 1 и 2 — нормальные кривые, 3 — кривая при дефиците витамина А. Нагрузка 24 000 МЕ в сутки. 14 дней продолжения. Ухудшение зрения. 10 часов. Кратковременная.

объяснено тем, что в обычных условиях калорийность пищи...

Плохие условия питания населения оккупированных стран Европы и в лагерях для военнопленных во время второй мировой войны были причиной частых случаев гемералопии, хотя данное заболевание было распространено в значительно меньших масштабах, чем этого можно было ожидать. Отсутствие массовой заболеваемости гемералопией может быть

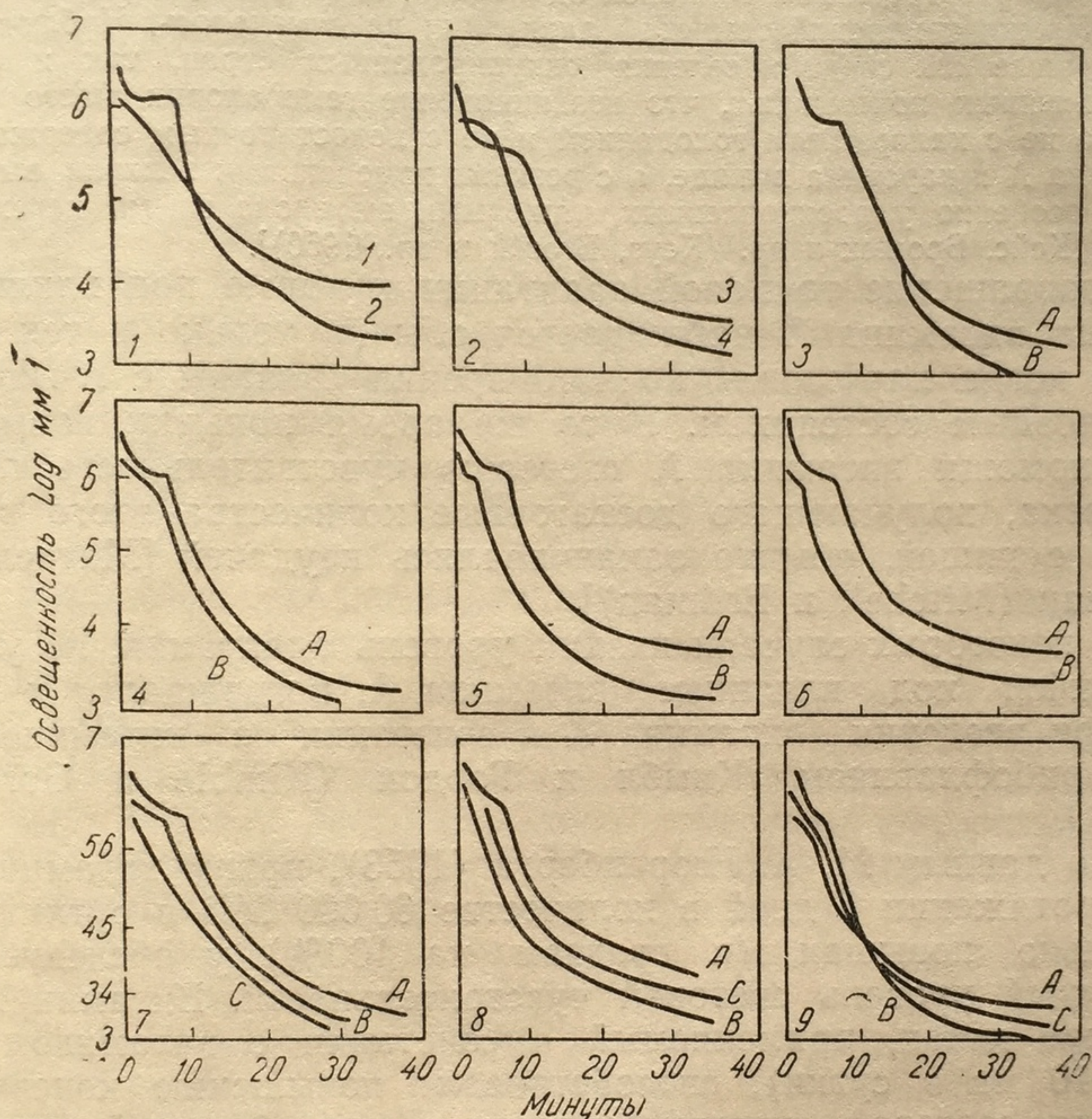


Рис. 13. Влияние витамина А на изменения кривых адаптации (на всех рисунках кривая А выведена до нагрузки витамином А, кривые В и С после нагрузки).

1 и 2 — индивидуальные различия кривых темновой адаптации; 3 — нагрузка 24 000 МЕ в течение 10 дней. Изменения только в палочковом пороге; 4 — нагрузка 24 000 МЕ в течение 15 дней. Изменения в палочковом и колбочковом порогах адаптации; 5 — нагрузка 24 000 МЕ в течение 14 дней. Изменения палочкового порога и времени перехода от колбочковой к палочковой фазам адаптации; 6 — нагрузка 20 000 МЕ каротина в течение 20 дней. Изменения колбочкового и палочкового порогов и времени перехода от колбочковой к палочковой фазам адаптации; 7 — В через 7 дней и С через 14 дней после нагрузки 24 000 МЕ. Улучшение темновой адаптации при продолжающемся введении витамина; 8 — В через 20 дней после нагрузки 20 000 МЕ каротина. С спустя 7 дней после прекращения введения. Улучшение темновой адаптации после введения каротина и ухудшение ее после прекращения введения каротина; 9 — В через 10 часов и С через 24 часа после приема 96 000 МЕ витамина А. Кратковременное улучшение после однократной нагрузки (из Bicknell, a. Prescott).

объяснено тем, что голодающее население потребляло значительно больше, чем обычно, зеленых растений и овощей, в результате чего недостаточная в калорийном отношении пища содержала относительно большие количества провитамина А-каротина. Иногда содержание каротина в пище

было настолько велико, что у некоторых голодающих отмечались даже случаи каротинемии.

Сведения о распространении гемералопии в годы второй мировой войны противоречивы. Согласно наблюдениям, сделанным в Париже в годы оккупации, уменьшение содержания витамина А в плазме сопровождалось расстройством темновой адаптации. В то же время среди населения Льежа изменений темновой адаптации не отмечалось. Наблюдения, проведенные как среди населения оккупированных стран, так и среди военнопленных, показывают, что возникновение гемералопии часто было связано не с калорийным голоданием и не с недостаточным содержанием витамина А и каротина в пище, а с резкими изменениями психики, вызванными, особенно у военнопленных, тяжелыми эмоциональными переживаниями [Кейс, Брожек и др. (Keys, Brožek и др., 1950)].

Возвращение темновой адаптации к норме под влиянием приема витамина А наблюдается обычно только в тех случаях, когда нарушения ночного зрения связаны с А-гиповитаминозным состоянием. В то же время попытки повысить при помощи витамина А световую чувствительность глаза человека, получающего достаточные количества этого витамина с пищей, обычно заканчивались неудачей [Митчелл и Эрдман (Mitchell и Erdman)].

В некоторых случаях низкий уровень адаптации, не улучшавшийся под влиянием витамина А, возвращался к норме при введении витамина А в сочетании с витамином С или рибофлавином [Кимбл и Гордон (Kimble и Gordon, 1939)].

По данным М. А. Нюренберга (1953), прием витамина А на протяжении 5 дней в количестве 60 000 МЕ в сутки значительно повышал (в среднем на 100%) у обследуемых конечный уровень световой чувствительности. Витамин А в тех же дозах, применяемый в сочетании с витамином В₂ (по 10 мг в сутки), способствовал повышению конечного уровня световой чувствительности в еще большей степени (в среднем на 140%) и на более длительный срок (В. В. Смирнов, 1953). Сам по себе витамин В₂, назначаемый в тех же дозах и в течение того же срока, не оказывал влияния на темновую адаптацию; не влиял на темновую адаптацию и витамин С.

Значение рибофлавина для процесса темновой адаптации подтверждается нарушениями ее у людей, страдающих арибофлавинозом, и улучшением ее под влиянием лечения рибофлавином (Б. С. Голынская, 1955). Каким путем влияет рибофлавин на темновую адаптацию, еще не ясно, как не ясно и участие этого витамина в химизме процессов фоторецепции.

Наличие или отсутствие влияния витамина С на состояние темновой адаптации связано со степенью обеспеченности организма этим витамином (О. С. Радбиль, 1947; М. А. Нюренберг, 1953). При недостатке витамина С введение аскорбиновой кислоты устраняет общие расстройства организма, связанные с С-гиповитаминозом, повышает его ре-

активность и может улучшить состояние темновой адаптации. Само по себе изменение светового режима не влияет на содержание в сетчатке витамина С (Т. В. Венкстерн, 1949).

Нарушения темновой адаптации при эндогенной А-витаминной недостаточности

Нарушения темновой адаптации при заболеваниях внутренних органов

Расстройства ночного зрения и возникновение ксероза конъюнктивы у людей, страдающих болезнями печени, отмечались уже давно, и подобный симптомокомплекс получил даже специальное название *ophthalmia hepatica*. Наиболее ранние наблюдения в этом направлении проведены в 1884 и 1885 гг. Шарпентье и Гиршфельд и несколько позднее (1892) проф. Е. Б. Адамюком в Казани. Однако систематическое изучение состояния темновой адаптации при различных заболеваниях внутренних органов было начато значительно позднее, спустя полстолетия после того, как выяснилось, что многие из этих заболеваний способствуют возникновению эндогенной А-витаминной недостаточности. Исходя из этого, определение темновой адаптации получило широкое распространение в качестве метода выявления у больных скрытых форм А-витаминной недостаточности, осложняющих течение основного заболевания.

Значительная часть исследований, посвященных изучению нарушений темновой адаптации при заболеваниях внутренних органов, проведена среди больных, страдающих заболеваниями печени. Такая направленность исследований связана с давно известным представлением о роли печени в обмене витамина А. Снижение темновой адаптации может наблюдаться при острых паренхиматозных гепатитах. Нарушения адаптации усиливаются в разгаре заболевания. Возвращение адаптации к норме наступает после исчезновения желтухи. При острых гепатитах расстройства темновой адаптации выражены тем резче, чем тяжелее течение основного заболевания. При хронических, доброкачественно протекающих гепатитах различной этиологии продолжительное введение витамина А обычно улучшает нарушенную адаптацию. Гепатиты, сопровождавшиеся холецистопатией, давали наиболее благоприятную реакцию на нагрузку витамином А. При циррозах печени темновая адаптация была наиболее пониженной и не улучшалась, несмотря на длительное лечение витамином А (30 дней по 30 000 МЕ ежедневно). Отсутствие улучшения темновой адаптации в ответ на введение витамина А говорит обычно о тяжелой форме заболевания и является прогностически неблагоприятным симптомом (О. С. Радбиль, 1947).

Нарушения темновой адаптации при заболеваниях печени наблюдали в свое время Патеки и Хег и многие другие исследователи (Pathek и Haig, 1939; Haig и Pathek, 1939). Наиболее часто понижение световой чувствительности встречалось у больных при циррозах. В некоторых случаях у та-

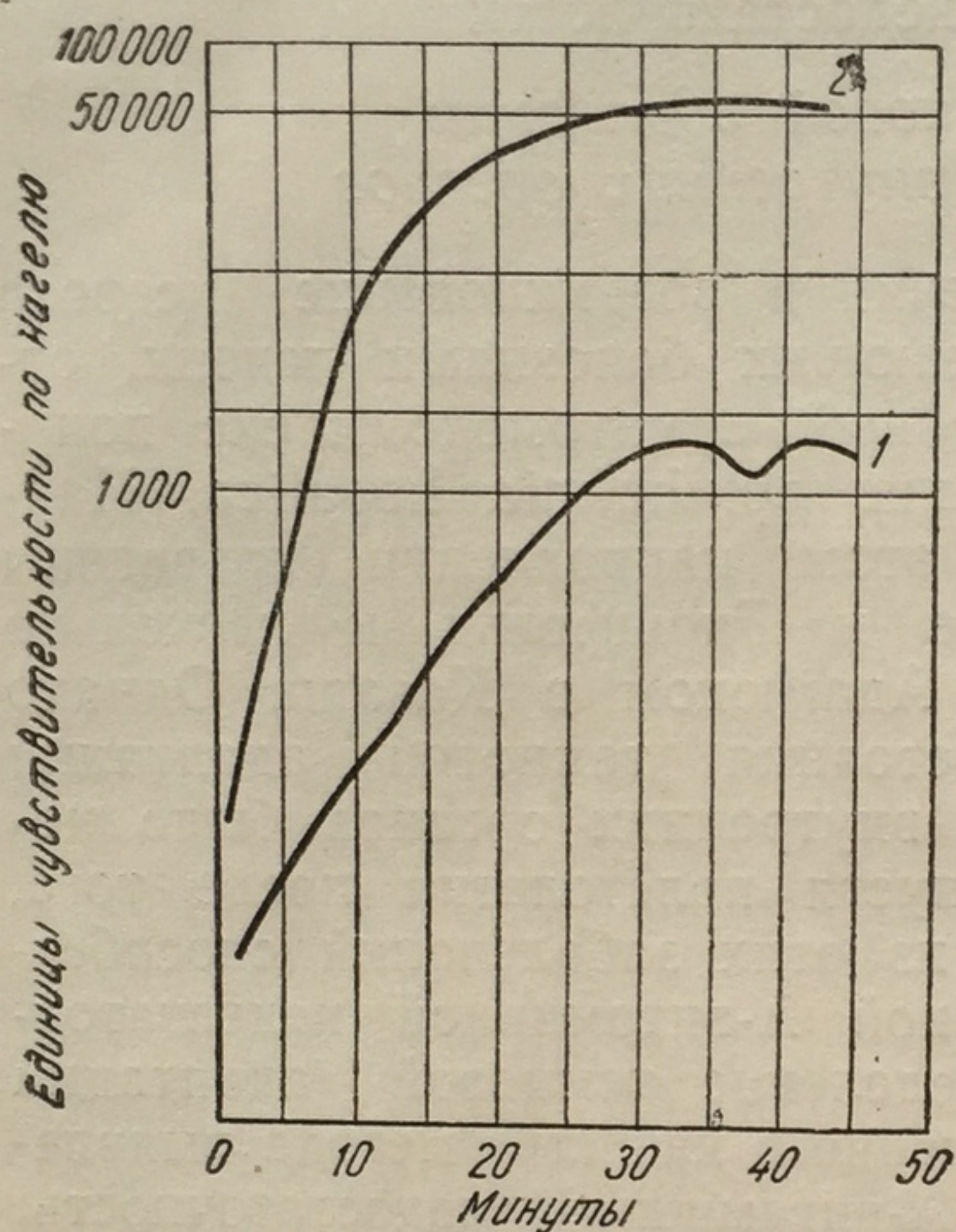


Рис. 14. Кривая адаптации у больных циррозом печени (1) и у здоровых людей (2) (по Pies R. и Wendt H., 1939).

ких больных расстройства темновой адаптации наблюдались при нормальном содержании витамина А в крови. Изменения кривой адаптации у больных циррозом печени показаны на рис. 14.

Нарушения световой чувствительности имелись также у больных при тиреотоксикозах [Цаффке, 1939; Бразер и Кертис (Brazer и Curtis, 1940)], язвенных колитах и у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (Ш. Е. Каменецкий, 1953). Степень нарушения темновой адаптации при тиреотоксикозах находилась в зависимости от тяжести интоксикации. Обусловленность изменений темновой адаптации при всех указанных заболеваниях

Нарушения темновой адаптации при туберкулезе

Понижение темновой адаптации у больных туберкулезом отметили Гетц, Хильдебранд, Финн и Уис (Getz, Hildebrand, Finn и Wis, 1939). Позднее наличие А-витаминной недостаточности при туберкулезной инфекции было констатировано А. О. Натансоном и Ф. И. Александровой, обнаружившими у 50% больных с открытыми формами туберкулеза снижение содержания витамина А в крови. Одновременные определения темновой адаптации у некоторых из этих больных не выявили заметной зависимости темновой адаптации от содержания витамина А в крови. Отсутствие такой корреляции между двумя этими показателями при туберкулезе было отмечено впоследствии и Хеккинг (Hekking, 1946), под наблюдением которого было свыше 300 туберкулезных боль-

ных. По данным О. С. Радбиль, при тяжелых и неблагоприятно протекавших (инфильтративно-кавернозных) формах туберкулеза легких и туберкулезном перитоните темновая адаптация была резко снижена и не улучшалась под влиянием длительных нагрузок витамином А. Явления гиповитаминоза А, которые О. С. Радбиль устанавливает лишь по изменению темновой адаптации, не могут быть, по его мнению, объяснены только экзогенными причинами (недостаточное питание, отсутствие аппетита) или нарушением всасывания витамина А в случаях, сопровождавшихся поносами. Систематические наблюдения, проведенные над больными туберкулезом, не страдавшими поносами, получавшими большие дозы витамина А, приводят автора к выводу, что нарушение темновой адаптации зависит от тяжести самого туберкулезного процесса.

Обнаружив понижение световой чувствительности глаза при том или ином заболевании, исследователи приходят обычно к выводу о наличии у обследуемых А-витаминной недостаточности и подтверждают ценность метода адаптометрии для выявления этого состояния. Однако такие выводы основаны на упрощенном представлении об адаптации как о процессе, зависящем только от степени обеспечения организма витамином А или от нарушений его обмена в организме больного. В действительности, как уже указывалось, темновая адаптация является сложным психофизиологическим процессом и потому на состояние световой чувствительности глаза могут оказать влияние и тормозящие адаптацию импульсы, поступающие из пораженных органов в кору головного мозга. Таким образом, изменения темновой адаптации и ее реакции на нагрузку витамином А при заболеваниях внутренних органов отражают не только степень обеспеченности организма витамином А, но и динамику самого патологического процесса и с этой точки зрения могут иметь известное прогностическое значение.

Темновая адаптация при беременности

Вопреки ранее существовавшим представлениям, нарушения темновой адаптации при беременности в связи с А-витаминной недостаточностью наблюдаются чрезвычайно редко. По данным Дитель и Зигерт (Dietel и Siegert, 1942), при обследовании 3400 беременных в одной из венских клиник в 1923 г. нарушения адаптации несмотря на трудные экономические условия послевоенных лет были обнаружены лишь у 0,03% всех обследуемых. Эти авторы справедливо указывают, что разная частота гемералопии, обнаруженная при обследовании беременных отдельными авторами, в значительной мере обусловлена различием методик определе-

ния и трактовки полученных результатов. На крайнюю редкость гемералопии при беременности (5 случаев на 1645 обследований) указывает и С. Н. Астахов (1954).

Изменения конъюнктивы и роговицы

Анатомические изменения глаза при А-витаминной недостаточности проявляются позднее, чем нарушения темновой адаптации. Они возникают в результате кератинизации эпителия пальпебральной и бульбарной конъюнктивы, роговицы и прекращения секреции слезных желез, что в совокупности приводит к развитию ксероза. Наличие в конъюнктивальном мешке десквамированных ороговевших клеток, отсутствие механической очистки глаза от посторонних частиц из-за уменьшения секреции слезных желез и содержания в слезах лизоцима — все это способствует развитию вторичной инфекции и воспалительной реакции в виде ксерофтальмии. В тяжелых случаях А-витаминной недостаточности поражение распространяется на роговицу, вызывая ее некротическое размягчение — кератомалицию, которая чаще всего имеет место у детей раннего возраста и очень редко у взрослых.

Ксерофтальмия

Ксерофтальмия развивается на обоих глазах, но иногда более выражена на одном. Различают стадии прексероза и ксероза конъюнктивы. Последний проявляется общими изменениями всей конъюнктивы, а также локальными изменениями, описанными еще в прошлом столетии Бито и известными под названием бляшек Бито.

При ксерофтальмии конъюнктура становится матовой, теряет свой блеск. Отмечается уплотненность и складчатость бульбарной конъюнктивы. Образующиеся складки располагаются концентрическими кругами вокруг лимба роговицы. Изменения становятся особенно заметными при отведении глаза. Для выявления ксероза рекомендуется широкое раскрытие глазной щели в течение 1—2 минут, способствующее ускорению подсыхания конъюнктивы. Менее выражены нарушения на пальпебральной конъюнктиве благодаря ее более защищенному положению и меньшему соприкосновению с внешней средой. Ксерофтальмия сопровождается понижением чувствительности конъюнктивы, фотофобией и ощущением присутствия в глазу постороннего тела («ощущение песка»). В некоторых случаях при А-витаминной недостаточности отмечалась пигментация конъюнктивы, в других — ее обесцвечивание. Это свидетельствует о том, что изменения пигментации конъюнктивы не являются обязательным признаком А-авитаминоза.

Бляшки Бито

Более поздним проявлением А-витаминной недостаточности со стороны глаз являются ограниченные ксеротические изменения на конъюнктиве — бляшки Бито, расположенные в области интерпальпебральной щели по обе стороны роговицы и лучше выраженные с височной стороны. Бляшки Бито, состоящие из жирноперерожденного эпителия, имеют форму треугольника, обращенного основанием к роговице. Они лишены блеска, имеют матовый оттенок и напоминают комочки засохшей мыльной пены; не смачиваются слезами, так как покрыты секретом мейбомиевых желез. Наружные края бляшек постепенно сливаются с окружающей их конъюнктивой. Бляшки Бито возникают обычно в случае длительной витаминной недостаточности и бывают хорошо выражены у детей в возрасте 10—12 лет независимо от пола [Аппельман и др. (Appelmans и др., 1957)].

При ксерофтальмии часто наблюдаются изменения кожи типа ксеродермии и менее часто изменения роговицы. Гемералопия обычно предшествует ксерофтальмии, хотя описаны случаи ксероза конъюнктивы, протекавшие без сопутствующей гемералопии. По наблюдениям И. П. Кричагина (1951), проведенным в годы войны в Ленинграде, у больных с поражениями глаз на почве А-витаминной недостаточности гемералопия без объективных признаков поражения глаза наблюдалась в 10,4% всех случаев. Ксероз и гемералопия одновременно отмечались у 71,4% больных, ксероз без гемералопии — у 13,4% и у 4,8% больных имели место различные поражения роговицы, не сопровождавшиеся гемералопией. Дистрофические изменения роговицы наблюдаются и при отсутствии в пище витаминов группы В.

Наряду с ксерофтальмией, возникающей при длительном отсутствии в пище витамина А, встречаются так называемые эссенциальные или идиопатические формы ксероза, не сопровождающиеся гемералопией и не связанные с нарушениями питания.

Кератомалация

У детей старшего возраста, подростков и взрослых изменения глаз ограничиваются ксерофтальмией. В отличие от этого у грудных детей раннего возраста изменения глаз при А-витаминной недостаточности часто распространяются и на роговицу. Поражение роговицы начинается ксерозом, понижением ее чувствительности и прогрессирующим помутнением. В последующем развивается кератомалация, проходящая три стадии: стадию инфильтрации, изъязвления и прободения. В благоприятных случаях поражение роговицы ограни-

чивается инфильтрацией. Особенно быстро (в течение нескольких дней, а иногда 24—48 часов) возникает и развивается кератомалация у детей раннего возраста, проходя при этом все стадии вплоть до прободения. При таком быстром развитии кератомалация может возникнуть без предшествовавшего изменения конъюнктивы (ксерофтальмии) и появления бляшек Бито. Поражение роговицы часто сопровождается сопутствующей инфекцией, вследствие чего при прободении инфицируется передняя камера глаза и может развиться паноптальмия. Кератомалация часто заканчивается полной или частичной потерей зрения. По некоторым данным, при кератомалации отмечается отсутствие активной воспалительной реакции тканей глаза, фотофобии и слезотечения (Аппельман и др., 1957).

Связь ксерофтальмии с нарушениями питания, особенно у детей раннего возраста, известна давно (см. Л. А. Черкес, 1929). Описанные изменения часто наблюдались и наблюдаются среди детского населения колониальных и полувисимых стран, однако при соответствующих дефектах питания они встречаются и у детей европейских стран. Подобная вспышка кератомалации наблюдалась, например, в Дании в период первой мировой войны. Кератомалация может иметь место и у искусственно вскармливаемых детей при отсутствии в пищевых смесях витамина А, при хронической диспепсии и поносах, а также при заболеваниях грудных детей дизентерией и корью (А. Т. Петряева, 1940). Некоторые наблюдения преимущественно над детским населением ряда областей Юго-Восточной Азии и Африки показывают, что возникновение кератомалации связано не только с дефицитом в пище витамина А, но и с резким недостатком в ней белка.

Кератомалация и ксерофтальмия при тяжелых формах недоедания и А-авитаминоза могут развиваться и у взрослых.

Изменения конъюнктивы типа ксерофтальмии, возникшие на почве А-авитаминоза, относительно быстро (в течение недели) поддаются терапии витамином А. Более устойчивы в этом отношении бляшки Бито, для исчезновения которых требуется не менее 1—2 месяцев. По другим данным, основанным на наблюдениях среди индийского населения, бляшки Бито вообще не поддаются обратному развитию и могут быть удалены лишь хирургическим путем. Предполагается, что их обнаружение при отсутствии гемералопии указывает не на активную форму А-авитаминоза, а на перенесенный А-авитаминоз в прошлом.

При изменениях роговицы, терапия витамином А способствует лишь купированию процесса с последующим замещением пораженных участков соединительной тканью. Исход заболевания в смысле сохранения зрения зависит от разме-

ров поражения. По некоторым наблюдениям, у 25% больных кератомалацией заболевание заканчивается полной слепотой и у 25% — слепотой на один глаз.

ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ПРИ А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одним из клинических проявлений А-витаминной недостаточности являются изменения кожи, известные под названием «фринодермы», или фолликулярного гиперкератоза.

Впервые подробное описание изменений кожи при А-авитаминозе у взрослых было проведено в 1929 г. Пиллатом (Pillat), не обратившим, однако, при этом должного внимания на поражения фолликулярного аппарата кожи. Двумя годами позднее изменения со стороны фолликулярного аппарата кожи были описаны Фрезьером и Ху (Frasier и Hu, 1931) и до настоящего времени рассматриваются как специфические проявления А-авитаминоза. К числу первых подробных описаний этих изменений относятся также работы Никкольса (Nicholls) и Левенталья, опубликованные в 1933 г. и сделанные на основании обширных исследований среди индийского (Никкольс) и африканского (Левенталь) населения, экономические и социальные условия жизни которого предрасполагали к проявлениям наиболее тяжелых форм А-авитаминоза (см. Массон, 1954).

Клинические проявления изменений кожи при А-витаминной недостаточности. Фолликулярный гиперкератоз.

Необходимость присутствия витамина А в организме для поддержания нормального состояния кожи не вызывает сомнения, хотя ни сам витамин А, ни провитамин А — каротин в коже не обнаружены. Возможно, это связано с тем, что витамин А в коже находится в связанном состоянии, недоступном для обычных способов определения, либо подвергается в эпидермисе быстрому разрушению [Ротман (Rothman, 1954); Корнблит и Поппер, 1942]. Наличие в коже продуктов окисления витамина А подкрепляет последнее предположение (Г. В. Троицкий, 1951).

Самым ранним симптомом А-витаминной недостаточности, свойственным лицам любого возраста и пола, являются нарастающая диффузная сухость и шероховатость кожи, зависящие от усиленного ороговения поверхностного эпителия и подавления деятельности потовых и сальных желез. В дальнейшем изменения кожи протекают обычно по типу фолликулярного гиперкератоза и сухость кожи сменяется папулезной сыпью с плоскими или остrokонечными папулами на месте волосяных фолликулов, которая в первую очередь по-

является на наружных и боковых поверхностях бедер (рис. 15), задних и боковых поверхностях предплечий, распространяясь далее по наружным поверхностям рук на плечи и нижнюю часть живота. Реже и в меньшей степени высыпание захватывает грудь, спину и ягодицы. На коже лица сыпь обычно не наблюдается, хотя на ней часто появляются

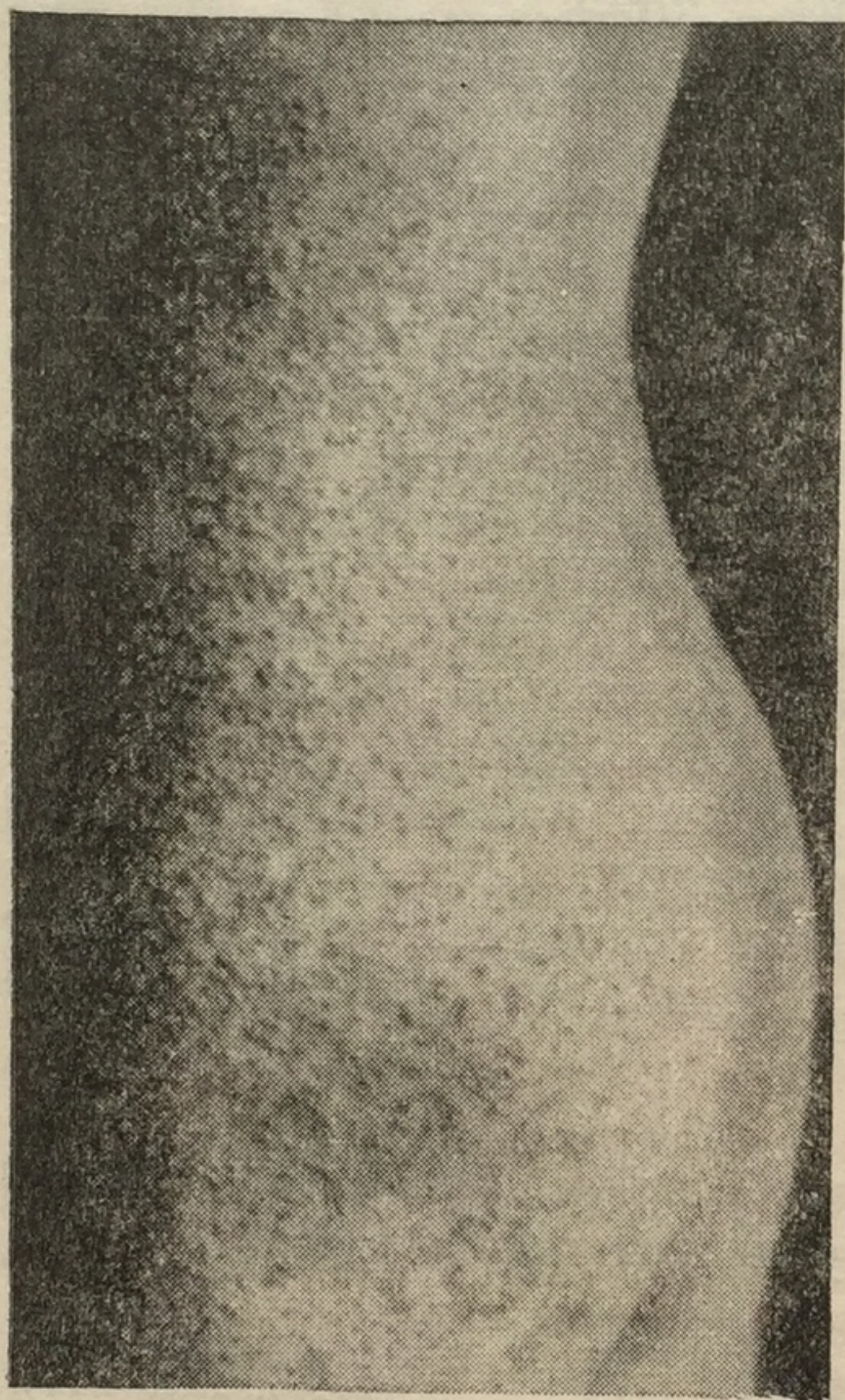


Рис. 15. Фолликулярный гиперкератоз кожи человека при А-витаминной недостаточности (из Bicknell F. a. Prescott F.).

изменения, сходные с аспе vulgaris, однако отличающиеся от них сухостью кожи и редкостью нагноений. Высыпания отсутствуют также на коже головы. Волосы и ногти обычно не подвергаются изменениям, хотя в некоторых случаях волосы утрачивают свой блеск, становятся сухими и ломкими, а на ногтях могут появиться поперечные или продольные трещины. Иногда кожа утрачивает свой рисунок и цвет, становится темнее нормальной. Часто прекращается видимое потоотделение (Л. В. Штамова, 1946; Л. М. Рахлин, 1951).

Фолликулярные папулы варьируют в размерах (от булавочной головки до 5 мм) в соответствии со стадией развития папул и перифолликулярной реакцией. На ранних стадиях высыпания легче обнаруживаются на ощупь, чем при

осмотре. Папула чаще всего пигментирована и плотна на ощупь. Гиперпигментация распространяется на соседние зоны вне места поражения. Одновременно с папулезной сыпью, а иногда и без нее на разгибательных поверхностях конечностей могут отмечаться гиперкератоз и шелушение, вследствие чего кожа главным образом на локтях и коленях приобретает вид как бы присыпанной мукой. При внимательном осмотре со стороны видимых слизистых отмечается некоторое смещение границы кожи, повышение протяженности кожи на границе между кожей и слизистыми губ и носа, часть слизистой заменяется кожей, особенно у углов рта. Каждая папула образуется в результате гиперкератоза волосяного фолликула и имеет твердую сердцевину — пробку из ороговевших клеток, которая

после удаления оставляет небольшое углубление без следов кровоизлияний, чем и отличается от геморрагического фолликулита при цинге. Папулы бывают покрыты роговыми чешуйками, под которыми можно обнаружить обломок волоса или волосок, свернутый спиралью (рис. 16).

Появление папул зависит от возраста. Они отсутствуют у детей в первые 3—4 года жизни и редко встречаются до периода полового созревания. У детей раннего возраста из-

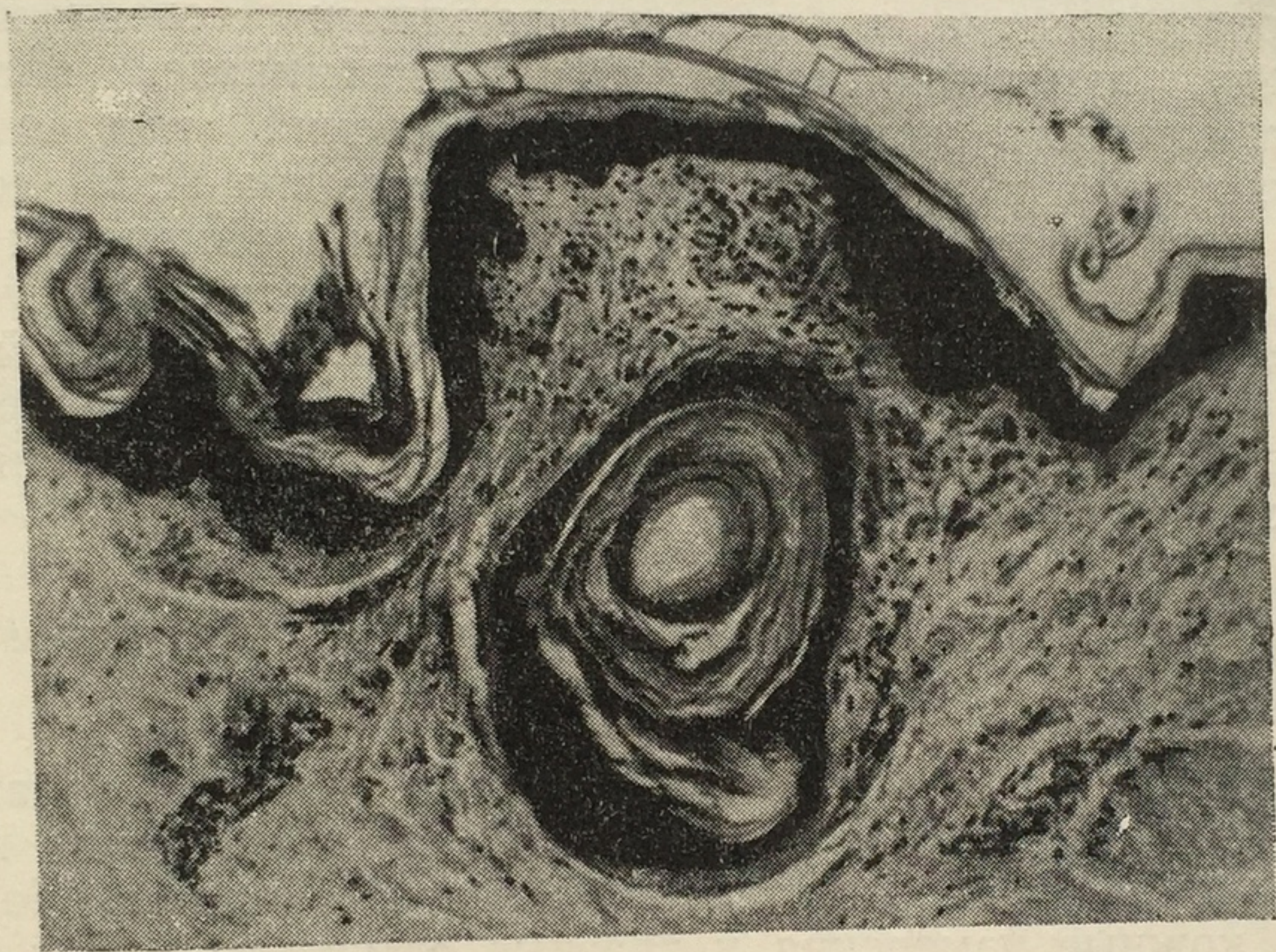


Рис. 16. Скопившиеся роговые массы в верхней части волосяного фолликула при А-витаминной недостаточности у человека (по Fingerlandt).

менения кожи при недостатке витамина А проявляются в виде ксеродермы и, лишь начиная с 4—5 лет, к ним присоединяются изменения, типичные для фолликулярного гиперкератоза (Фрезьер и др., 1943).

Различия в проявлениях фолликулярного кератоза у детей и взрослых зависят в первую очередь от незавершенного развития у детей кожных фолликулов. Степень сходства увеличивается с возрастом по мере завершения развития фолликулов и связанных с ними желез кожи, а также с наступлением полового созревания. Интересно отметить, что и у животных изменения кожи, характерные для А-авитаминоза, могли быть вызваны по достижении ими 4-месячного возраста, но не раньше (Салливан и Эванс, 1943). Кожные изменения у взрослых развиваются постепенно и проявляются лишь в результате значительного израсходования запасов витамина А в организме. Стеффенс и др. (Steffens и др.,

1940) удалось воспроизвести типичные для А-витаминной недостаточности изменения кожи у человека, находившегося в течение 190 дней на диете, содержащей от 100 до 300 МЕ витамина А в день. Более поздние исследования в Шеффилде показали, однако, что даже двухгодичного пребывания людей на диете, практически лишенной витамина А, не всегда достаточно для развития у них клинических признаков авитаминоза, в том числе поражений кожи (Хюм и Кребс, 1949).

Доказательствами, подтверждающими специфическую природу изменений кожи при А-авитаминозе, являются: 1) возможность излечения этих изменений под влиянием рыбьего жира и других препаратов витамина А; 2) возможность экспериментального воспроизведения изменений кожи, свойственных А-витаминной недостаточности при условии длительного пребывания человека на диете, лишенной витамина А; 3) сочетание кожных изменений с другими проявлениями А-авитаминоза (нарушения темновой адаптации, ксероз конъюнктивы и бляшки Бито).

Связь изменений кожи с другими проявлениями А-витаминной недостаточности

Судя по отдельным исследованиям, частота поражений кожи не всегда совпадает с частотой поражения глаз и другими проявлениями А-витаминной недостаточности. По-видимому, кожные изменения и глазные симптомы как у детей, так и у взрослых могут проявляться отдельно либо совместно в зависимости от возрастных особенностей, воздействия внешних факторов (одежды, температуры, гигиенических условий, характера питания и т. д.). Под влиянием всех этих причин изменения кожи иногда наступают раньше изменений со стороны глаз или появлений слабых нарушений темновой адаптации; в других случаях глаза могут быть уже серьезно повреждены, а кожа при этом остается еще нормальной. Обнаруженные изменения кожи можно считать специфическими для А-авитаминоза лишь в том случае, если они могут быть устранены без последующих рецидивов в результате 1—2-месячного приема умеренных доз витамина А. Хорошими дополнительными доказательствами при этом служат: низкое содержание витамина А в плазме и сведения о недостаточном поступлении этого витамина с пищей в течение длительного времени, предшествовавшего появлению изменений кожи. В тех случаях, когда препараты витамина А не оказывают никакого действия на изменения кожи, связь этих изменений с А-витаминной недостаточностью более чем неопределенна.

Факторы, влияющие на развитие фолликулярного гиперкератоза

По имеющимся наблюдениям, холод и калорийное голодание способны сами по себе вызвать изменения кожи типа фолликулярного гиперкератоза. Наличие А-гиповитаминоза так же, как и С-гиповитаминоза лишь повышает чувствительность кожи к действию холода или недоедания [Мак Канс и Уиддоусон (McCance и Widdowson, 1951)].

Частичное голодание, связанное с относительно долгим (23 недели) пребыванием людей на бедной жирами диете, способно, как это показали исследования в Миннесоте, привести к развитию кожных изменений, внешне и гистологически сходных с фолликулярным гиперкератозом. Особый интерес этих исследований заключается в том, что изменения кожи развивались, несмотря на наличие в суточном пайке 1840 МЕ витамина А, т. е. такого его количества, которого в условиях нормального питания вполне достаточно для предотвращения клинических проявлений А-витаминной недостаточности. Одновременно с развитием фолликулярного гиперкератоза более чем у половины испытуемых отмечалась сухая шелушащаяся кожа и сухость лишенных блеска волос. Несмотря на наличие этих изменений, содержание витамина А в плазме оставалось как в начале, так и в конце исследования одинаковым. Таким образом, возникновение фолликулярного гиперкератоза в данном случае неполного голодания не может быть отнесено за счет недостатка в организме витамина А [Кейс, Брожек и др. (Keys, Brozek и др., 1950)]. Возможно, что развитие изменений кожи зависело от нарушений соотношений между витамином А и насыщенными жирными кислотами [Рамалингасвами и Синклер (Ramalingaswami и Sinclair, 1953)].

Изменения кожи при А-витаминной недостаточности практически неотличимы от ранних клинических проявлений С-витаминной недостаточности, также протекающей по типу фолликулярного гиперкератоза. При дифференциальной диагностике следует учитывать, что при С-гиповитаминозе папулы легко стираются, оставляют после себя розовый фолликул и локализуются чаще на нижних конечностях.

Фолликулярный гиперкератоз у детей

В ранних сообщениях по поводу А-авитаминоза у детей и подростков, установленного по наличию ксерофтальмии, имелись лишь случайные ссылки на изменения кожи. Описываемые при этом сухость, морщинистость кожи связывались иногда лишь с дегидратацией и истощением. В дальнейшем, следуя характеристике кожных изменений у взрослых, фол-

ликулярный гиперкератоз начали чрезвычайно часто описывать и у детей, причем нередко в качестве единственного признака А-витаминной недостаточности. В некоторых случаях такие изменения описывались у подавляющего большинства обследованного детского населения. Подобная распространенность кожных изменений при частом отсутствии каких-либо других признаков А-авитаминоза не могла не вызвать сомнений в происхождении этих поражений. Стеннус (Stennus, 1945), например, приходит к выводу, что большинство изменений кожи у детей, приписываемых А-авитаминозу, представляют собой ничто иное, как расстройство, известное под названием *keratosis pilaris*. Возникновение последнего связано, по-видимому, с нарушением нормального метаболизма в коже под влиянием ряда факторов, среди которых определенное, но не основное место занимает и недостаточное обеспечение организма витамином А (Стеннус, 1945). Некоторое значение в развитии подобных заболеваний может иметь и отсутствие в пище необходимых количеств эссенциальных жирных кислот. Однако следует отметить, что *keratosis pilaris* может наблюдаться у детей и подростков даже в условиях нормального питания. Отсутствие прямой зависимости между развитием фолликулярного гиперкератоза и обеспеченностью организма витамином А подтверждается исследованиями, не обнаружившими различий во всасывании витамина А и содержании его в крови у детей с наличием или отсутствием признаков фолликулярного гиперкератоза. Согласно этим же исследованиям, применение с терапевтической целью препаратов витаминов С и А не устраняло указанных изменений кожи [Мак Интош, Мур и др. (McIntosh, Moore и др., 1946); Краузе и Пирс, 1947]. Несомненно, что у детей существуют и специфические изменения кожи типа фолликулярного гиперкератоза, свойственные А-витаминной недостаточности, однако они встречаются значительно реже, чем это предполагалось до сих пор. Помимо этого, они обычно сопровождаются и другими симптомами указанной недостаточности.

Поражения кожи, вызванные А-витаминной недостаточностью, исчезают крайне медленно и значительно позднее, чем некоторые симптомы со стороны глаз. Первый признак выздоровления кожи — исчезновение сухости — появляется спустя 2—3 недели после начала лечения в результате восстановления деятельности потовых и сальных желез. Для более или менее полного восстановления нормального состояния кожи требуется от 2 до 4 месяцев, а иногда и более длительный срок. Указанный срок может быть сокращен путем приема больших количеств витамина А (по 100 000, 200 000 МЕ в день).

ДИАГНОЗ

Для в
применяю
зистых; 2
держания
адаптации
функцион
ретиногра

Основ
казателе
слизисты
десквама
А-витами
Для
подсчет
скобах
полости
ных дет
тальные

Соск
диагнос
(Sweet
же цел
людей
ток кон
соотно
ной ке
жена с
как д

ГЛАВА 12

ДИАГНОСТИКА А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА

Для выявления А-витаминной недостаточности у человека применяют: 1) обследование состояния кожи и видимых слизистых; 2) биомикроскопию роговицы; 3) определение содержания витамина А в крови; 4) исследование темновой адаптации; 5) исследование поля зрения; 6) определение функционального состояния сетчатки при помощи электро-ретинограммы.

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Основанием для использования в качестве одного из показателей А-витаминной недостаточности изучения изменений слизистых оболочек послужили явления кератинизации и десквамации клеток слизистых оболочек, обнаруженные при А-витаминной недостаточности.

Для клинической диагностики А-авитаминоза используют подсчет количества ороговевших эпителиальных клеток в соскобах конъюнктивы и слизистой носа, в смывах слизистой полости рта, в осадке мочи и пр. С этой же целью у грудных детей используют соскоб слизистой влагалища и ректальные соскобы (у мальчиков).

Изменения конъюнктивы

Соскобы конъюнктивы, предложенные первоначально для диагностики А-витаминной недостаточности Свит и Канг (Sweet и K'Ang, 1935), были вновь использованы для этой же цели Ногейра (Nogueira). По его данным, у здоровых людей соотношение кератинизированных и нормальных клеток конъюнктивы составляет в среднем 0,3. Повышение этого соотношения за пределы 0,5 свидетельствует уже об усиленной кератинизации. Подобная кератинизация была обнаружена более чем у половины больных такими заболеваниями, как диабет, гипертиреоз, туберкулез легких, болезни пече-

ни, в случаях пониженного питания у детей и почти у всех лиц с проявлениями А-витаминной недостаточности. Специфичность полученных результатов нуждается в дополнительном изучении. Кроме того, получение соскоба конъюнктивы болезненно и встречает часто сопротивление со стороны обследуемых, особенно детей. Уплотнение конъюнктивы у людей пожилого возраста, которое также рассматривается как признак А-витаминной недостаточности, скорее всего является возрастным изменением и одинаково часто встречается у людей как с высоким, так и с низким содержанием витамина А в крови (Гиллум, Морган и Сейлер, 1955).

Исследования путем соскоба слизистой носа часто могут привести к ошибочному заключению, так как к материалу исследования могут примешиваться ороговевающие клетки с волосков и кожи.

Изучение изменений слизистой рта.

Для изучения изменений слизистых при А-витаминной недостаточности и обратимости этих изменений А. О. Натансон и С. А. Шмушкис (1941) применили метод последовательных промываний или полосканий слизистых, разработанный М. А. Ясиновским (1931). Наиболее удобной и доступной для наблюдений является слизистая полости рта.

Сущность этого метода, дающего динамическое и количественное представление о функциональном состоянии слизистых, заключается в том, что поверхность слизистой оболочки подвергают через равные промежутки времени ополаскиванию определенным количеством изотонического раствора хлористого натрия. Лейкоциты и эпителиальные клетки, находящиеся на поверхности слизистой оболочки, каждый раз увлекаются ополаскивающими растворами, и в полученной после промывания жидкости исследуют количество форменных элементов. Интенсивность эмиграции лейкоцитов и десквамации эпителия устанавливается по числу клеток в каждой из промывных порций.

Исследования состояния слизистой рта по Ясиновскому были проведены на 9 больных циррозом печени с сопутствующими признаками А-витаминной недостаточности (значительное нарушение темновой адаптации, резкое снижение содержания витамина А в крови и сухость кожи). При предварительном изучении состояния слизистой рта этих больных обнаружено повышенное содержание в промывной жидкости клеток десквамированного эпителия. Увеличенной, но в меньшей степени, оказалась и эмиграция лейкоцитов. После многократных определений исходного количества десквамированных эпителиальных клеток и эмигрирующих лейкоцитов больным внутримышечно однократно вводили масляный препарат витамина А, содержащий 100 000 МЕ в 1 мл. Реакция со стороны слизистой рта на введение витамина А у всех больных была однотипной. Через 24 часа после вве-

дения в промывных жидкостях отмечалось снижение содержания как десквамированных эпителиальных клеток, так и лейкоцитов, достигавших наименьших цифр к 3-му дню (рис. 17). Изменений темновой адаптации и содержания витамина А в крови больных при этом не наблюдалось.

В 6 случаях эффект, обнаруженный после введения витамина А, мог быть прослежен в течение всего периода наблюдений, продолжавшихся неделю. В трех других случаях, начиная с 6-го дня, число клеток десквамированного эпителия вновь увеличивалось, в то время как количество лейкоцитов продолжало оставаться уменьшенным. Разная продолжительность эффективности воздействия витамина А, отмеченная в этих наблюдениях, зависит, очевидно, от тяжести основного процесса (цирроз), вызвавшего явления эндогенной недостаточности витамина А.

Усиленная десквамация эпителия слизистой полости рта больных циррозом, по-видимому, является специфическим проявлением А-витаминной недостаточности, так как, по наблюдениям М. А. Ясиновского, при цинге в промывных жидкостях отмечается значительное увеличение эмиграции лейкоцитов, в то время как количество десквамированного эпителия остается без существенных изменений. Результаты исследований подтверждают уже имеющиеся наблюдения о развитии симптомов А-витаминной недостаточности при заболеваниях циррозом печени и одновременно указывают, что функциональное состояние слизистых, в частности полости рта, находится в определенной зависимости от степени обеспечения организма витамином А.

Исследования осадка мочи

Исходя из наблюдений, свидетельствующих об увеличении содержания эпителиальных клеток в моче детей при наличии у них признаков А-витаминной недостаточности, ряд

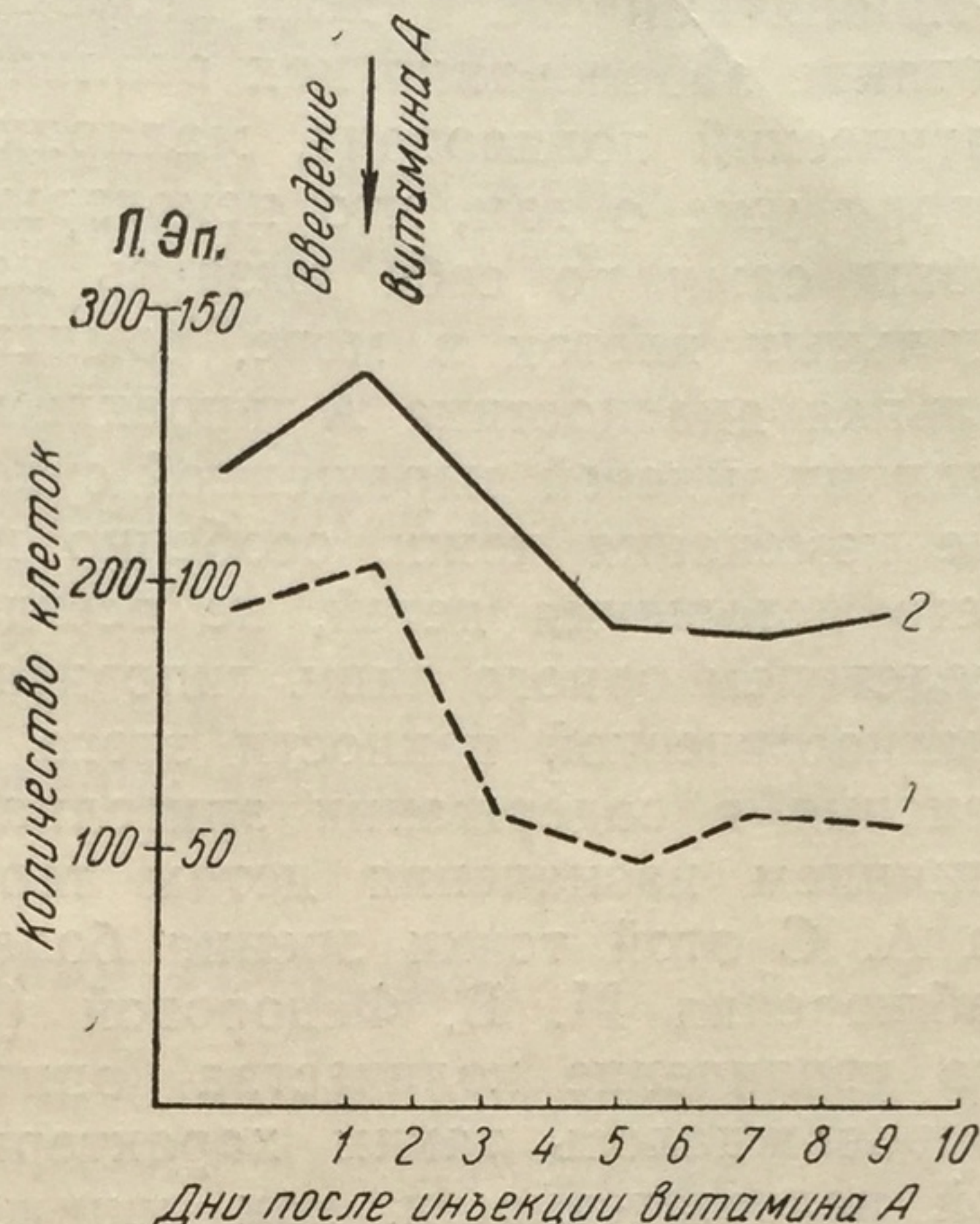


Рис. 17. Влияние витамина А на десквамацию эпителия (1) и эмиграцию лейкоцитов (2) в ротовой полости у больной циррозом печени (по А. О. Натансону и С. А. Шмушкис).

авторов, в том числе и Р. М. Мамиш (1951), рекомендуют определение количества эпителиальных клеток в осадке мочи в качестве вспомогательного средства ранней клинической диагностики А-гиповитаминозных состояний. Исследования Р. М. Мамиш проведены на детях, у которых явления А-гиповитаминоза носили вторичный характер и сопровождали такие заболевания, как различные формы туберкулеза, ревматический полиартрит, малярию, острый нефрит и др. Не говоря уже о том, что некоторые из этих заболеваний способны сами по себе вызвать изменения количества эпителиальных клеток в моче, сомнения вызывает и предварительная диагностика А-гиповитаминоза, основанная лишь на наличии у детей выраженной сухости и шелушения кожи. Такие изменения кожи, особенно на фоне отмечающегося общего истощения детей, не всегда, как известно, являются следствием одного лишь гиповитаминоза А. Подтверждением диагностической ценности этого показателя явились бы изменения в содержании эпителиальных клеток в моче под влиянием назначения детям терапевтических доз витамина А. С этой точки зрения более убедительными являются наблюдения М. В. Федоровой (1951), которая установила, что увеличение количества эпителиальных клеток в моче сопровождалось таким характерным признаком А-витаминной недостаточности, как понижение темновой адаптации. Значительное содержание эпителиальных клеток в моче грудных детей, страдающих А-витаминной недостаточностью, отмечено недавно Басс и Каплан.

Следует отметить, что Чиффи и Кирк (1949) не находили корреляции между содержанием витамина А в крови и количеством эпителиальных клеток, выделявшихся с мочой; по их данным, отсутствовала и корреляция с количеством кератинизированных клеток в осадке мочи.

Исследования клеточного состава влагалищных мазков и ректального соскоба

Основываясь на наблюдающихся при А-авитаминозе у животных ороговении слизистой влагалища и нарушениях эстрального цикла, Бругш (цит. по Гутейль, 1956) предложил воспользоваться изучением клеточного состава влагалищных мазков и ректального соскоба (у мальчиков) для выявления А-витаминной недостаточности у детей. По данным Ринда (1955), явления кольпокератоза, помимо А-витаминной недостаточности, обнаруживаются и у новорожденных девочек в течение первых двух недель жизни, а в дальнейшем — периодически после наступления полового созревания и в обоих случаях зависят от действия эстральных гормонов (у новорожденных — гормонов плаценты). У ис-

кусственно вскарммливаемых детей при низком содержании витамина А в крови в мазках из влагалища преобладают суперфициальные клетки с пикнотическим ядром и ацидофильной протоплазмой при наличии в ряде случаев и ороговевающих чешуек. При достаточном содержании витамина А в крови в мазках наблюдаются обычные парабазальные клетки (Кюблер, 1958).

Учитывая трудность обследования детей раннего возраста такие методы, как исследование состава влагалищного и ректального соскобов и подсчет содержания эпителиальных кератинизированных клеток в осадке мочи, могут явиться ценными вспомогательными средствами при ранней диагностике А-гиповитаминозных состояний. Для использования их с этой целью следует дополнительно изучить специфичность этих показателей и их связь с другими показателями, характеризующими состояние обеспеченности организма витамином А (ночное зрение, содержание витамина А в крови).

БИОМИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ

Биомикроскопия роговицы с помощью щелевой лампы в настоящее время мало применяется для диагностики А-гиповитаминозных состояний, так как выяснилось, что выявляемые при биомикроскопии субэпителиальные изолированные уплотнения конъюнктивы не патогномоничны для А-витаминовой недостаточности (см. Бикнелл и Прескотт, 1953) и не зависят от степени обеспечения организма витамином А. Такие изменения не наблюдаются в случае длительного (до 2 лет) пребывания людей на диете, лишенной витамина А, и не излечиваются большими дозами этого витамина. Отдельные авторы расценивают эти помутнения конъюнктивы как старческие или предстарческие изменения, хотя они могут встречаться и у лиц молодого возраста, опять-таки вне всякой связи с обеспечением витамином А. Основываясь на субэпителиальных изменениях конъюнктивы, Борсук с сотрудниками (Borsook и др., 1943) обнаружили тяжелые, как они пишут, проявления А-авитаминоза у 79% обследованных, что лишний раз подчеркивает сомнительную ценность этого симптома как специфического показателя А-витаминовой недостаточности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА А В КРОВИ

Содержание витамина А в крови здоровых людей колеблется в довольно широких пределах, однако для каждого человека имеется свой более или менее постоянный уровень содержания витамина в крови.

Однократное определение количества витамина А в крови, особенно при заболеваниях, не дает правильных представлений о степени обеспеченности организма витамином А. По опытам на животных и из наблюдений над людьми известно, что уменьшение содержания витамина А в крови наступает лишь после длительного употребления пищи, лишенной витамина А.

Анализ данных различных исследователей о содержании витамина А в крови здоровых людей (см. стр. 48) дает основание считать, что наличие в крови при повторных определениях менее 100 МЕ, или 30 γ%, витамина А говорит об А-витаминной недостаточности. Клинические признаки витаминной недостаточности наступают обычно после уменьшения содержания витамина А в крови ниже 20—15 γ% (Хюм и Кребс, 1949).

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА А В КРОВИ ПОСЛЕ НАГРУЗКИ ВИТАМИНОМ А

Известную ценность для определения А-витаминной недостаточности и в еще большей степени нарушений всасыва-

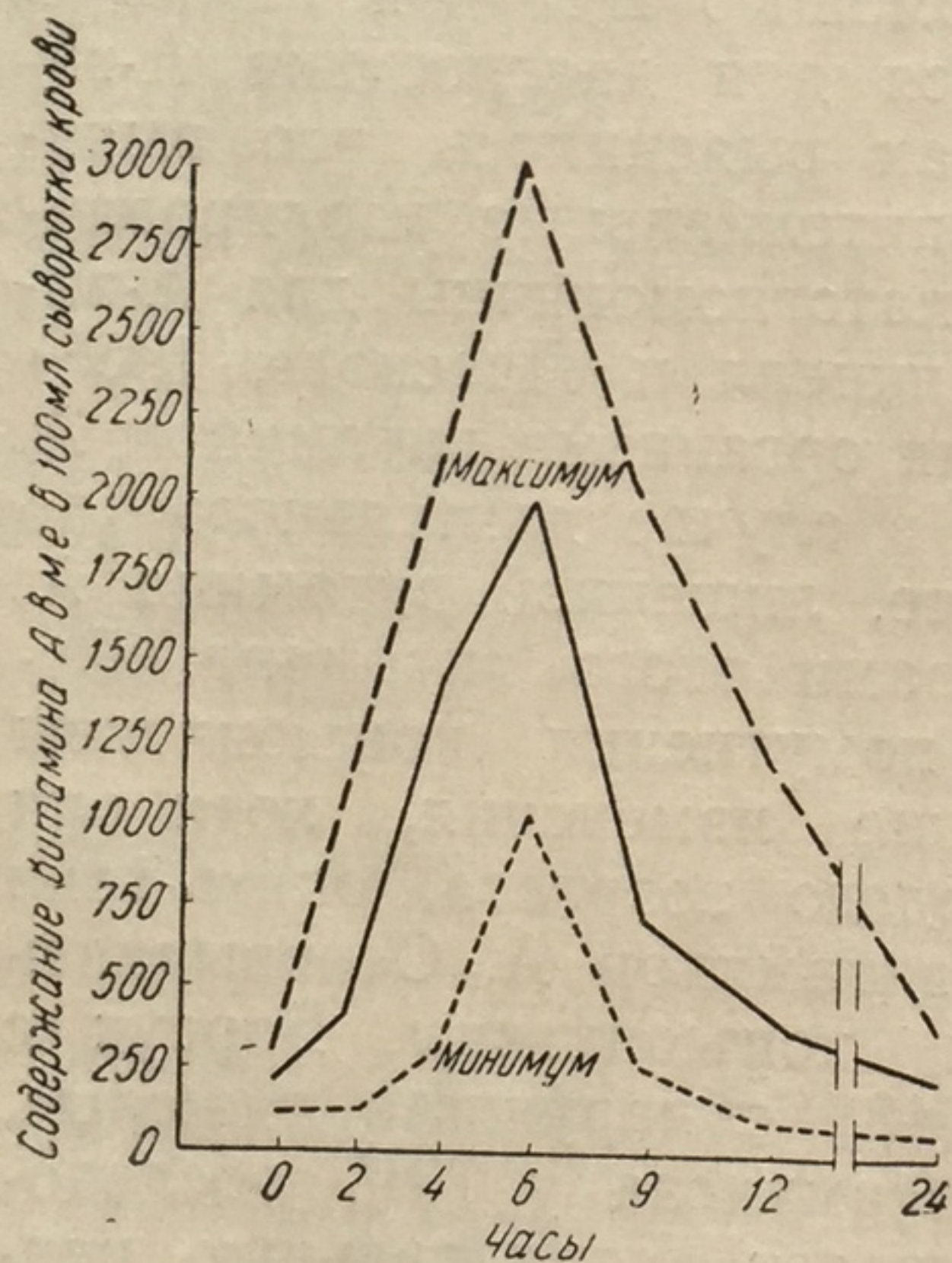


Рис. 18. Среднее содержание витамина А в крови 8 здоровых людей после нагрузки витамином А (по Ruch D. M. и др.).

ния витамина А представляют повторные определения витамина А в крови после предварительной нагрузки этим витамином. Техника подобных исследований относительно проста. У обследуемого утром натощак определяют содержание витамина А в крови, после чего дают внутрь большую дозу этого витамина. В дальнейшем через определенные промежутки времени (обычно каждые 2 часа) в течение 8—10 часов проводят повторные определения содержания витамина А в крови. Полученные результаты наносят на систему координат, где на оси абсцисс обозначают содержание витамина А в крови, а на оси ординат — время взятия повторных проб. Обозначения соединяют в виде кривой, носящей название кривой толерантности к витамину А, или нагрузочной кривой.

В крови здоровых людей максимальный подъем содержания витамина А наблюдается между 4 и 6 часом после на-

грузки, а возвращение к исходному уровню после 8—10 часов. Величина подъема колеблется в довольно широких пределах (рис. 18). Таким образом, сама по себе величина максимального подъема нагрузочной кривой еще не позволяет судить ни о полноте всасывания витамина А, ни о степени обеспеченности организма этим витамином.

Известные отклонения в характере нагрузочных кривых наблюдаются при таких заболеваниях, как целиакия, спру,

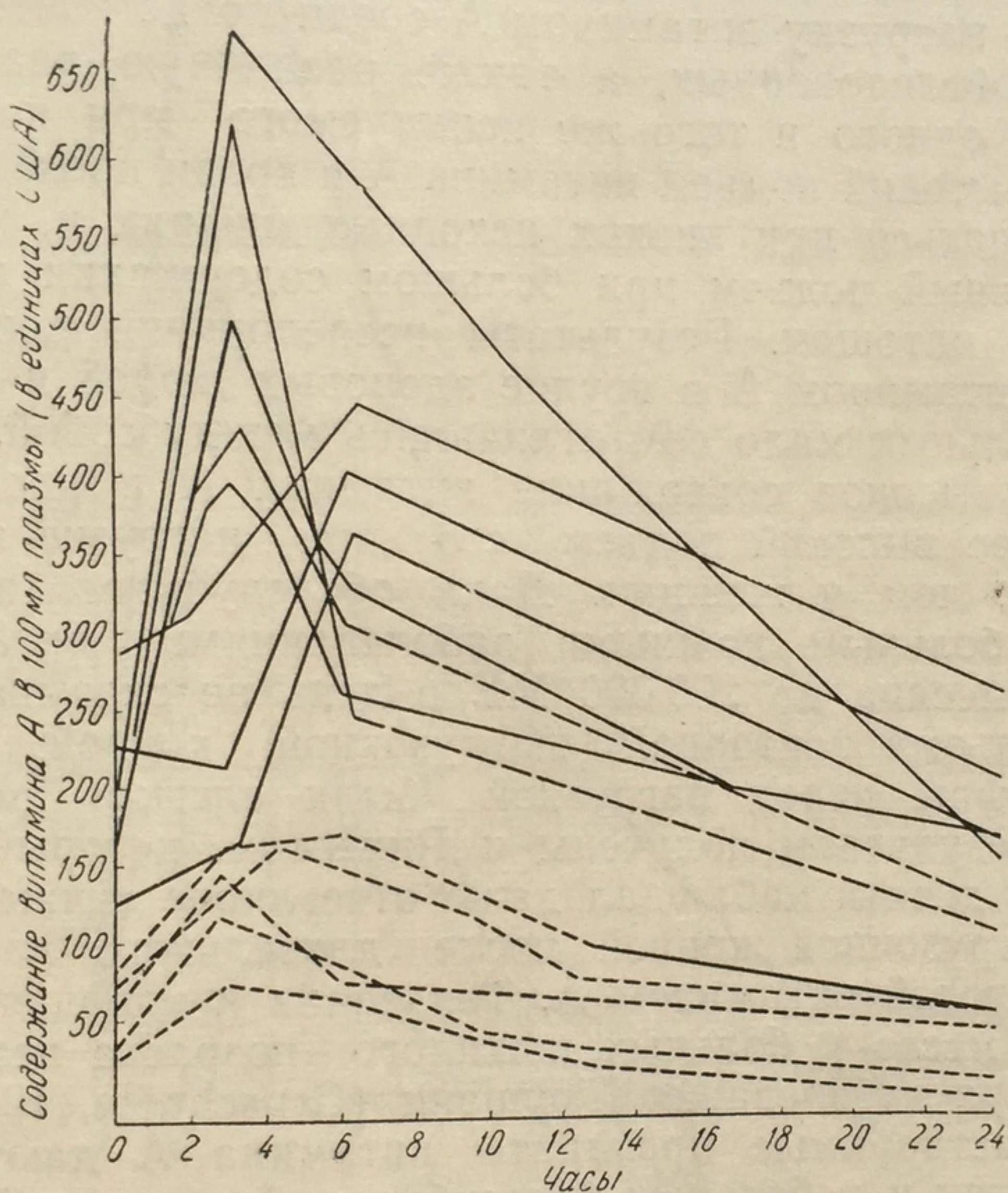


Рис. 19. Кривые толерантности к витамину А у больных циррозом печени после нагрузки 100 000 единиц США витамина А (---) и у здоровых (—) (по Ralli E. и др.).

туберкулез кишечника, заболевания поджелудочной железы, печени и др. В этих случаях, например, при циррозах печени (рис. 19) нагрузочная кривая обычно значительно уплощена, задерживается время максимального подъема кривой и время возвращения ее к исходному уровню [Ралли, Бауман и Робертс (Ralli, Bauman и Roberts, 1941)].

Уплощения нагрузочных кривых наблюдались и при некоторых заболеваниях кожи, сопровождающихся усиленным рогообразованием [Руч, Брунстинг и Остерберг (Ruch, Brunsting, Osterberg, 1946)]. В то же время, по данным К. И. Брацлавской (1954), при фолликулярном дискератозе,

себорейной экземе и кератодермии наблюдается не уплощение, а такой же подъем кривой, как и у здоровых людей.

Интересные данные для оценки диагностического значения нагрузочных кривых были получены Вейнгер и др. в исследованиях, проведенных на 50 здоровых и 39 больных с различными заболеваниями кожи [см. Гризимер, Фрезьер и Бланк (Griesemer, Frazier и Blank, 1953)]. Эти исследования выявили значительные индивидуальные колебания в реакции на нагрузку витамином А среди представителей обеих групп обследованных, а также различную реакцию на нагрузку у одного и того же испытуемого при повторении нагрузки. Высокий подъем витамина А в крови после нагрузки мог наблюдаться при низких исходных цифрах и, наоборот, незначительный подъем при большом содержании витамина А в крови натошак. Результаты исследований реакции на нагрузку витамином А в группе здоровых людей и в группе кожных больных мало чем отличались между собой. У мужчин более высокое содержание витамина А в крови натошак и более высокий подъем его при нагрузке наблюдались чаще, чем у женщин. Дача обследуемым (здоровым людям и больным кожными заболеваниями) витамина А в течение месяца по 200 000 МЕ в день не сказывалась на высоте подъема повторной нагрузочной кривой, хотя исходные цифры перед нагрузкой были слегка повышены. Сходные результаты получены и Рихертом, который в двух случаях из девяти наблюдал даже отчетливое снижение повторной нагрузочной кривой после длительного насыщения здоровых людей витамином А. Тенденция к уплощению кривой имеет место у больных пожилого возраста независимо от характера заболевания [Грушвиц (Gruschwitz, 1957)].

Воднорастворимые препараты витамина А дают как у здоровых, так и у больных более быстрый и высокий подъем содержания витамина А в крови, чем масляные препараты (рис. 20).

Чрезвычайно высокий подъем витамина А в крови при нагрузках с очень замедленным возвращением к исходному уровню отмечается при нефрозах, для которых вообще характерно высокое содержание витамина А в крови. Подобные изменения отсутствуют при остром гломерулонефрите или в большинстве случаев хронического гломерулонефрита без нефропатического синдрома.

Отсутствие специфичности изменений нагрузочных кривых при определенных заболеваниях и однотипность этих кривых у здоровых людей в значительной мере снижают значение этого метода для диагностики нарушений всасывания витамина А при различных заболеваниях и определения степени обеспеченности организма этим витамином. Тем не менее в комплексе с другими методами исследования выве-

дение кривой толерантности к витамину А может дать известные указания о расстройстве всасывания этого витамина.

Легертон и др. (Legerton и др., 1953) предложили использовать кривую толерантности к витамину А для опре-

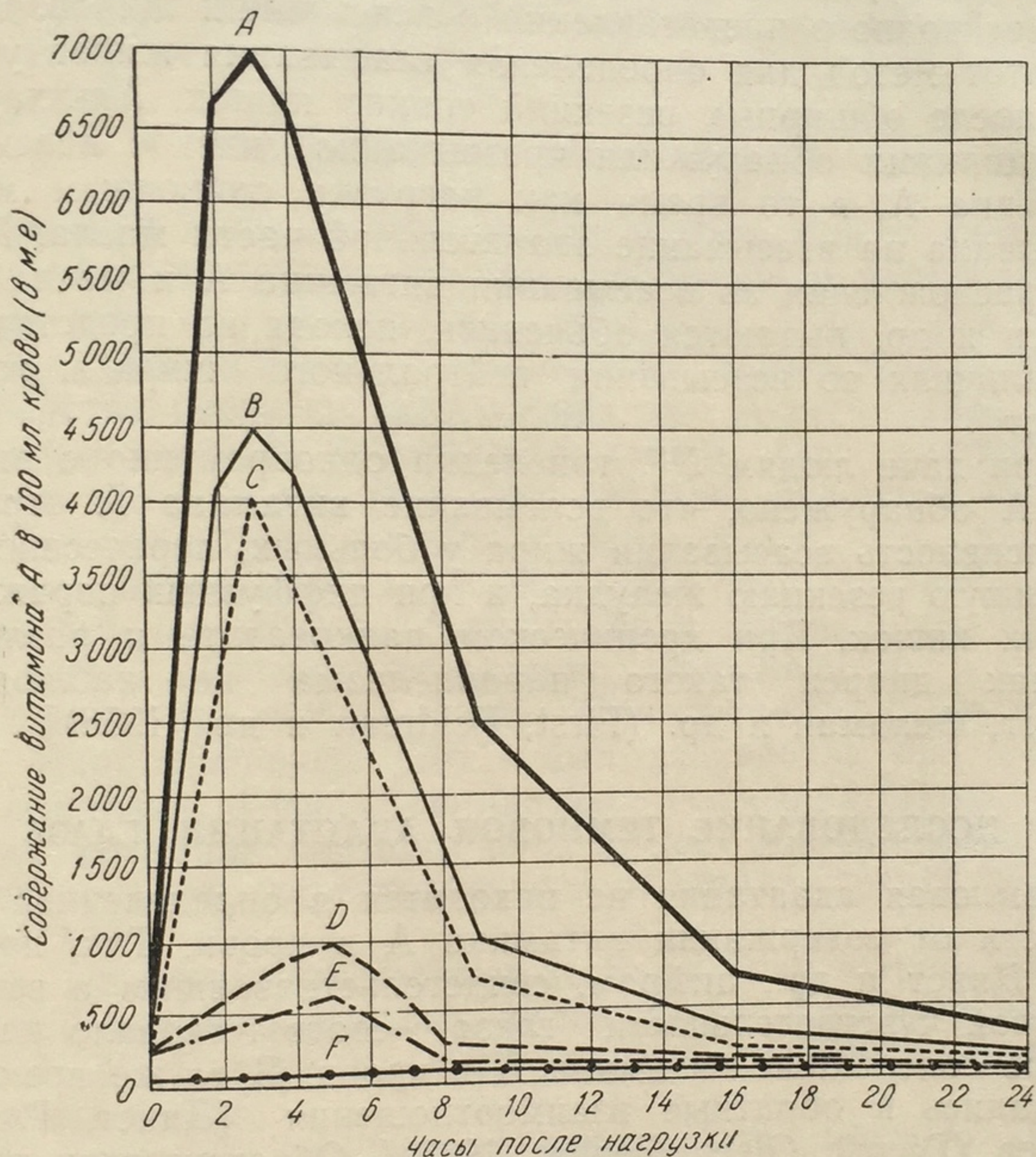


Рис. 20. Кривые толерантности к витамину А после нагрузки воднорастворимыми и масляными препаратами витамина А.

А — после нагрузки взрослого человека воднорастворимым препаратом витамина А (500 000 ME); В — после нагрузки ребенка тем же препаратом (300 000 ME); С — после нагрузки тем же препаратом при заболевании кишечным инфантилизмом (250 000 ME); D — после нагрузки взрослого масляным препаратом витамина А (500 000 ME); E — после нагрузки ребенка масляным препаратом витамина А (300 000 ME); F — после нагрузки тем же препаратом при заболевании кишечным инфантилизмом (250 000 ME) (из Bicknell и Prescott).

деления способности к всасыванию жира у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Их предложение основывается на полном параллелизме, который они наблюдали между процентом всасывания жира и подъемом содержания витамина А в крови к 5-му часу нагрузки. При наличии сопутствующих заболеваний печени такой метод

неприменим. Значительно раньше такой же метод был предложен Чесней и Мак Корд (Chesney и McCord, 1934) для определения всасывания жира у детей, страдавших хронической стеаторреей. Наблюдения, проведенные Альтхаузен и др. (1950), показывают, однако, что нагрузка витамином А не дает полного представления о всасывании жиров. Применяя этот метод для определения всасывания жиров у больных после обширных резекций тонких кишок, Альтхаузен с сотрудниками обнаружили чрезвычайно низкое всасывание витамина А, в то время как нагрузка сливочным маслом указывала на всасывание значительной части масла. Подобные расхождения во всасывании витамина А и масла Альтхаузен и др. пытаются объяснить, исходя из представлений о различиях во всасывании нейтрального жира и жирных кислот.

При даче людям J^{131} триолеина одновременно с витамином А обнаружено, что всасывание витамина А отражает интенсивность всасывания жира у больных, перенесших субтотальную резекцию желудка, и при диффузных поражениях тонких кишок. При хроническом панкреатите и различных формах диареи такого параллелизма не наблюдается [Фирст, Фелдман и др. (First, Feldman и др., 1958)].

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕМНОВОЙ АДАПТАЦИИ ГЛАЗА

Темновая адаптация не находится в определенной зависимости от содержания витамина А в крови. Так, по данным Динст и др., цифрам, свидетельствовавшим о высокой световой чувствительности глаза, соответствовало нередко низкое содержание витамина А в крови. В то же время наблюдались и обратные взаимоотношения [Динст, Глеес и Беббер (Dienst, Glees, Bebber, 1942)]. Об отсутствии прямой зависимости между этими показателями говорят также исследования Паттона и др. (Patton и др., 1941), которые обнаружили большие сезонные колебания содержания витамина А и каротина в крови осенью и весной без значительных различий в количестве людей с нарушенной темновой адаптацией. Не находили корреляции между показателями темновой адаптации и содержанием витамина А в крови В. Н. Александров (1959), Баум и Мак Корд (Baum и McCord, 1940).

Некоторые исследователи все же считают определение содержания витамина А в крови более чувствительным критерием обеспеченности организма витамином А, чем измерение темновой адаптации [Унглей (Ungley, 1938); Боданский, Льюис и др., 1941]. По данным Хюма и Кребса (1949), у обследуемых, длительное время находившихся на диете, лишенной витамина А, резкое падение содержания витами-

на А в плазме (менее 50 МЕ на 100 мл) на несколько недель опережало заметное ухудшение темновой адаптации. Последнее не наблюдалось при содержании витамина А в плазме выше 50 МЕ. По-видимому, нарушения темновой адаптации, связанные с недостатком витамина А в организме, наступают лишь после значительного снижения содержания этого витамина в крови.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛЯ ЗРЕНИЯ

Изменение поля зрения на белый цвет может явиться в некоторых случаях единственным проявлением нарушений со стороны глаз при недостатке витамина А у человека, не сопровождаясь при этом нарушениями темновой адаптации. Расстройства цветного поля зрения при А-витаминной недостаточности описал еще Вагнер (1940). При гемералопии меняется обычная для здорового человека величина цветных полей зрения — большая для синего и желтого цвета и меньшая для красного и зеленого. По мере развития недостаточности происходит сужение поля зрения для синего цвета и, что особенно характерно, перемещение к центру поля зрения на желтый цвет. Одновременно с Вагнером, Д. Б. Маршалковичем (1941) был разработан простой метод выявления А-гиповитаминозных состояний путем определения динамики цветного поля зрения под влиянием приема внутрь или парентерального введения препаратов витамина А.

Этот же метод определения цветного поля зрения для выявления А-гиповитаминозных состояний был с успехом использован А. М. Рахлиным (1951) в годы отечественной войны в условиях фронта.

Для установления ранних расстройств ночного зрения при А-витаминной недостаточности, не улавливаемых адаптометрией и другими методами, Ливингстон разработал новую модификацию метода так называемой палочковой скопометрии (см. Хюм и Кребс).

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАММА

При гемералопии наблюдаются расстройства электроретинограммы (ЭРГ), которые носят различный характер у больных с врожденной гемералопией и гемералопией, вызванной недостаточностью витамина А. В последнем случае наблюдаются расстройства как со стороны палочкового, так и колбочкового аппаратов сетчатки, которые могут быть устранены систематическим приемом витамина А [Борнштейн и Вукович (Bornschein и Vukovich, 1952)].

ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одним из наиболее ценных показателей А-витаминной недостаточности является снижение содержания витамина А в крови, которое чаще всего предшествует нарушениям темновой адаптации. Низкая кривая темновой адаптации и изменение цветного поля зрения могут свидетельствовать о недостатке витамина А лишь в том случае, если однократное или повторное введение витамина вызывает изменения обоих показателей. Такие же требования следует предъявлять к изменениям кожи и слизистых, сопровождающимся метаплазией и кератинизацией эпителия.

Для выявления А-витаминной недостаточности большое значение имеет тщательное собирание сведений о питании обследуемого за длительный период времени и о содержании в пище витамина А. Пищевой анамнез, особенно у детей, может указать на возможное наличие скрытой формы А-витаминной недостаточности еще задолго до появления функциональных или клинических проявлений этого авитаминоза. Наличие в организме значительных запасов витамина А может задержать на длительное время развитие и проявление отдельных признаков А-витаминной недостаточности, несмотря на полное отсутствие в пище этого витамина.

В настоящее время мы не располагаем еще методами исследования, выявляющими ранние формы А-витаминной недостаточности, и потому для ее своевременной диагностики следует принять всю совокупность методов, включая сюда определения содержания витамина А в крови и темновой адаптации, цветного поля зрения, изучение питания и ряд клинико-физиологических показателей, характеризующих общее состояние организма.

Гипервитаминоз
яется при введен
на А, в сотни и
точную потребн
Возможность
ная первоначальн
на для выяснени
изме. В настоящ
лежит внимание
менение концент
к развитию гипер
Подробные об
надлежат Нима
1954), Кнудсон
Бреслау (Bresla

ЭКСПЕ

Наиболее п
на крысах. Ра
сикации. Остр
часов после вв
и параличей
Хроническа
ствами — оста
тощением, изм
ниями со сто
и крови. При
ническая инт

При хро
лизованная
на шее). Н

ГЛАВА 13

ГИПЕРВИТАМИНОЗ А

Гипервитаминоз А — патологическое состояние, развивающееся при введении в организм больших количеств витамина А, в сотни и даже тысячи раз превосходящих обычную суточную потребность в этом витамине.

Возможность возникновения А-гипервитаминоза, выявленная первоначально в опытах на животных, была использована для выяснения механизма действия витамина А в организме. В настоящее время вопрос о гипервитаминозе А привлекает внимание и клиницистов, так как интенсивное применение концентратов витамина А приводит в ряде случаев к развитию гипервитаминоза среди детей и взрослых.

Подробные обзоры, посвященные А-гипервитаминозу, принадлежат Ниман и Клейн-Оббинк (Nieman и Klein-Obbink, 1954), Кнудсон и Ротман (Knudson и Rothman, 1953) и Бреслау (Breslau, 1957).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГИПЕРВИТАМИНОЗ А

Наиболее подробно гипервитаминоз А изучен в опытах на крысах. Различают острую и хроническую форму интоксикации. Острая интоксикация наступает через несколько часов после введения препарата, проявляется в виде судорог и параличей и заканчивается обычно смертью животного.

Хроническая интоксикация проявляется общими расстройствами — остановкой роста, потерей в весе, заметным истощением, изменениями кожи, поражениями скелета, изменениями со стороны эндокринных желез, внутренних органов и крови. При продолжительном введении витамина А хроническая интоксикация также может закончиться смертью.

Изменения кожи

При хроническом гипервитаминозе А наблюдается локализованная потеря волос (главным образом вокруг рта и на шее). На местах, остающихся покрытыми шерстью, она

вздохмачивается и грубеет, волос утрачивает свою глянце-
витость. Открытые места тела становятся гиперемированны-
ми. Гистологически в роговом слое эпидермиса отмечается
накопление липоидных веществ, увеличение числа молодых
неороговевающих клеток и, в конечном итоге — десквамация
рогового слоя. Уменьшение кератинизации, гиперплазия со-
сочков и кровеносных сосудов наблюдалась и при местной
аппликации препаратов витамина А. Кожные изменения не
являются результатом только местного действия витамина
А, так как они наблюдаются и при его подкожном приме-
нении далеко от места введения.

Изменения скелета и минерального обмена

У молодых крыс при хроническом отравлении витами-
ном А отмечаются нарушения роста костей, истончение их,
повышенная хрупкость и в связи с этим — частые костные
переломы. У взрослых животных такая ломкость костей не
наблюдается. Истончение костей при гипervитаминозе А
сопровождается у молодых крыс отрицательным балансом
кальция, фосфора и азота при постоянной концентрации
кальция и фосфора в крови. Минеральный состав костей при
этом остается без изменений [Неруркар и Сахасрабудхе
(Nerurkar и Sahasrabudhe, 1956)]. По мере развития гипер-
витаминоза активность в крови и костях щелочной фосфата-
зы заметно нарастает [Рахалкар и др. (Rahalkar и др.,
1956); Людвиг, 1953)].

Изменения в костях и коже могут проявляться периоди-
чески. Несмотря на продолжающееся введение витамина А,
у животных облысевшие места вновь покрываются шерстью
и наступает сращение костных переломов. В дальнейшем
наступает повторное облысение и возникают новые перело-
мы костей.

Берджис и Райнхарт (Berdjis и Rinehart, 1958) наблю-
дали у крыс и морских свинок, получавших большие дозы
витамина А, изменения в костях типа фиброостеоклазии. Эти
нарушения обратимы и напоминают изменения в костях,
возникающие под влиянием гормона паращитовидных желез.

Изменения свертывания крови

Помимо переломов, наиболее характерным признаком
гипervитаминоза А являются обширные геморрагии, лока-
лизующиеся подкожно, внутримышечно, во внутренних ор-
ганах (легких) и вокруг костных переломов. Одновременно
с кровоизлияниями наблюдается гипопротромбинемия, кото-
рая является, вероятнее всего, результатом нарушения син-

теза витамина К в кишечнике крыс. Катаральные изменения слизистых при гипервитаминозе А (конъюнктивит, ринит, энтерит) приобретают часто геморрагический характер.

Изменения внутренних органов

При гистологическом изучении органов гипервитаминозных животных отмечаются изменения клеток ретикуло-эндотелиальной системы печени и отложение жира. Жировая дистрофия наблюдается в клетках пульпы селезенки, а в некоторых случаях — в сердечной мышце и почках. Функциональные нарушения мышцы сердца при гипервитаминозе А констатированы у мышей и, судя по изменениям электрокардиограммы, связаны с поражениями в области проводящих путей [Агдур и Стентстрем (Agduhr и Stentström, 1929)]. В отдельных случаях смерть животных (крыс) при гипервитаминозе А наступала в результате недостаточности сердечной мышцы (Веддер и Розенберг, 1938). Однако, по данным Энгель и Шеннеттен (Engel и Schannetten, 1956), большие дозы витамина А так же, как и состояние А-витаминной недостаточности, не вызывали у крыс органических изменений в сердечной мышце, аорте и отходящих от нее коронарных сосудах. Наблюдающиеся при жизни таких животных некоторые изменения электрокардиограммы указывают скорее всего на функциональные расстройства сердечной деятельности.

Изменения эндокринных желез

При гипервитаминозе А отмечались гипертрофия щитовидной железы, островков Лангерганса, некоторые изменения передней доли гипофиза, увеличение продолжительности течки. Однако в отношении щитовидной железы имеются и другие данные, указывающие, что при гипервитаминозе у крыс вес щитовидной железы не увеличивается, а снижается так же, как и количество связанного с йодом белка. Одновременно уменьшается секреция тиреотропного гормона и расщепление тироксина в печени, возникает гипертироксинемия [Садху и Траскотт (Sadhi и Truscott, 1948)].

По недавним наблюдениям Н. В. Вержиковской (1959), введение крысам больших доз витамина А вызывает некоторое ослабление функции щитовидной железы, проявляющееся в замедлении включения в железу радиоактивного йода.

Нарушения эмбриогенеза

Нарушения эмбриогенеза при гипервитаминозе А зависят от стадии развития плода. В опытах на крысах, получавших в разные сроки беременности (со 2-го по 18—20-й день)

по 60 000 МЕ витамина А в день, было найдено, что врожденные уродства появляются только после имплантации яйца, гастрюляции и дифференцировки зародышевых листков. В первые дни беременности под влиянием больших доз витамина А значительная часть яиц погибает, а оставшиеся продолжают развиваться без нарушения эмбриогенеза. В более поздние сроки, начиная с 7—8-го дня беременности и по 10-й день, наблюдаются пороки развития, главным образом нервной системы, а именно: анэнцефалия (около 50%), сопровождающаяся многоводием, изменения глаз (анеофтальмия и микрофтальмия) и расщепление позвоночника. В незначительном числе случаев наблюдаются и нарушения развития небной кости. В более поздние сроки беременности частота нарушения нервной системы уменьшается, в то время как нарушения развития неба резко возрастают — почти у всех зародышей наблюдается небная щель.

По времени своего возникновения врожденные уродства при гипервитаминозе А проявляются в следующем порядке: анэнцефалия, анеофтальмия или микрофтальмия, расщепление неба, аплазия век, несрастание ветвей нижней челюсти, аномалии развития наружного и среднего уха и, наконец, катаракта. Отдельные виды врожденных уродств наблюдаются чрезвычайно часто (анэнцефалия и расщепление неба), другие же (микромиелия и синдактилия) — лишь в единичных случаях. Врожденная катаракта возникает на поздних стадиях беременности и не сопровождается обычно никакими другими пороками развития. Таким образом, чувствительность зачатков отдельных органов к избытку витамина А неодинакова, а у одного и того же органа она меняется в процессе его развития (Жиру и Мартине, 1956).

Расщепление неба у приплода под влиянием больших доз витамина А усиливается при одновременном введении кортизона. Сам по себе кортизон тератогенным действием не обладает и, по-видимому, лишь повышает чувствительность зародышей к тератогенному действию витамина А (Вуллем и Миллен, 1957).

Тератогенное действие витамина А, помимо кортизона, усиливается также под влиянием тиюрацила (Вуллем и Миллен, 1958) и снижается под влиянием инсулина (Миллен и Вуллем, 1958) и витаминов группы В (Миллен и Вуллем, 1958а).

Влияние различных пищевых факторов, в том числе и витамина А, на возникновение врожденных пороков развития у экспериментальных животных подробно описано в обзоре Варканого (1958).

Введение больших доз витамина А во время беременности сказывается и на последующем развитии потомства. Среди

крысят, родившихся от самок, получавших во время беременности от 100 до 300 МЕ витамина А на 1 г веса, наблюдались повышенная смертность и врожденные уродства. У выживших крысят отмечалась задержка роста, сопровождавшаяся изменениями костей типа уже упоминавшейся лакунарной фиброостеоклазии, гиперплазией паращитовидных желез и отложением в органах, особенно в почках, кальция [Берджис (Berdjis, 1958)].

Факторы, влияющие на развитие А-гипервитаминоза

Доза витамина А, вызывающая острое или хроническое отравление, зависит от возраста и вида животного, способа введения препаратов и некоторых других условий. Витамин А оказывает токсическое действие при введении внутрь, подкожно и парентерально [Веслав, Вронский и др. (Weslaw, Wronski и др., 1938)]. Вопрос о токсичности ацетата витамина А при внутрибрюшинном введении окончательно не решен. Нижний предел токсичности витамина А при развитии острого отравления составляет крыс при подкожном введении 50 000 МЕ и более 1 млн. МЕ при его введении внутрь.

Более чувствительны к отравлению молодые животные. При введении витамина внутрь проявления хронической интоксикации у молодых крыс наблюдаются при дозировке около 10 000—12 500 МЕ в день. Повышение дозы до 20 000—25 000 МЕ сопровождается гибелью животных. Соответствующие дозы для взрослых крыс составляют 25 000 и 50 000 МЕ в день.

Менее изучено токсическое действие больших доз витамина А на других видах животных. Для мышей, например, токсическая доза витамина А соответствует $\frac{1}{4}$ дозы, вызывающей интоксикацию у молодых крыс, что находится в соответствии с их весом. По данным Родаля, токсичность витамина А для разных видов экспериментальных животных (морских свинок, кроликов и др.) проявляется, начиная от 50 до 100 МЕ на 1 г веса тела в день. Указания на большую резистентность в отношении гипервитаминоза кошек, кроликов и собак объясняются, по-видимому, недостаточной величиной применявшихся доз витамина А (см. Ниман и Клейн-Оббинк, 1954).

Крысы, находящиеся на А-витаминной или безжировой диете, более чувствительны к токсическому действию больших доз витамина А, чем нормально питающиеся животные [Пенос и Финерти (Rapos и Finerty, 1953)]. Водные эмульсии витамина А оказываются для крыс токсичнее масляных препаратов (Льюис и Колен, 1952). Богатая витамином А печень белого медведя и тюленей оказывается более токсичной

для крыс, чем этого можно было ожидать на основании содержания в них витамина А (Родал и Мур, 1943).

Скрытая форма А-гипервитаминоза. Мурикан, Ролле и др. (Mouriquand, Rollet и др., 1955) была выявлена так называемая скрытая форма гипервитаминоза А. Было найдено, что у голубей под влиянием больших доз витамина А (25 000 МЕ в сутки) наблюдается повышение вестибулярной хронаксии, сменяющееся при увеличении дозы витамина А до 50 000—75 000 МЕ ее понижением. Понижение хронаксии предшествует появлению клинических признаков гипервитаминоза и рассматривается как скрытое проявление гипервитаминоза А. Изменение хронаксии наблюдается в течение некоторого времени и после исчезновения клинических симптомов вслед за прекращением введения витамина А.

Природа токсического фактора рыбьего жира

Отсутствие на первых этапах исследований очищенных препаратов витамина А привело к тому, что у некоторых исследователей складывалось представление о наличии в рыбьем жире и концентратах из него каких-то дополнительных факторов, способствующих наряду с витамином А развитию клинического синдрома А-гипервитаминоза. В частности, Веддеру и Розенбергу удалось при помощи молекулярной дистилляции отделить токсический фактор рыбьего жира от содержащегося в нем витамина А. Большинство исследователей связывало, однако, токсичность препаратов рыбьего жира с содержанием в нем витамина А, так как разрушение его или устранение путем адсорбции в значительной степени, если не полностью, уменьшало токсические свойства рыбьего жира. Окончательно токсичность чрезмерных доз витамина А была установлена путем воспроизведения обычных для гипервитаминоза А изменений кожи и костных переломов у крыс при помощи натуральных очищенных кристаллических препаратов витамина А и синтетических препаратов этого витамина (Мур и Уонг). Таким образом, в настоящее время нет сомнений в том, что чрезмерно большие дозы витамина А вызывают специфический гипервитаминоз.

Независимо от содержания в рыбьем жире витамина А в нем присутствует и ряд других веществ, не безразличных для организма. По некоторым данным, токсические свойства рыбьего жира связаны с наличием в нем некоторых перекисей ненасыщенных жирных кислот [Матсуо (Matsuo, 1954)]. Помимо этого, при оценке общего токсического действия концентратов витамина А и особенно его воднорастворимых препаратов, приходится учитывать возможное токсическое действие на организм антиоксидантов и растворителей, добавляемых к препаратам и концентратам этого витамина.

Антиоксиданты и А-гипервитаминоз

Неблагоприятное действие некоторых антиоксидантов (пропилового, актилового и додецилового эфиров галловой кислоты) проявлялось в виде задержки роста во втором поколении животных [Эч (Esch, 1955)]. На возможность токсического действия метилового и этилового эфиров малиновой кислоты, предложенных в качестве новых антиоксидантов, указывает И. В. Свершков и А. А. Тостановская (1953).

Включение муки из люцерны и других активных в этом отношении веществ (пырей, дрожжи, высушенная печень, ауреомицин и др.) в пищу крыс, получавших большие количества витамина А, усиливает проявления А-гипервитаминоза [Ершов, Хернандес и др. (Ershoff, Hernandez и др., 1957)], что, возможно, зависит от присутствия в них водно- или жирорастворимых соединений типа антиоксидантов, повышающих всасывание витамина А в кишечнике и предохраняющих его от разрушения в организме. В отношении антиоксиданта N-N¹-дифенил-р-фенилендиамин такое активизирующее действие на развитие гипервитаминоза А отмечено Дьюил, Кокс и др. (Deuel, Cox и др., 1956). Усиливающим действием отличается также сульфасуксадин и желчные кислоты (Кокс, Дьюил и Ершов, 1957). Такие антиоксиданты, как 6-этоксид-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин и α -токоферол-ацетат и некоторые другие подобного действия не оказывают. Исходя из этого, Дьюил и др. предполагают, что действие антиоксидантов, усиливающих проявления гипервитаминоза А, возможно связано с какими-то другими свойствами этих соединений, помимо их антиокислительных свойств.

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ БОЛЬШИХ ДОЗ ВИТАМИНА А

Возможность возникновения местного гипервитаминоза А была выявлена в опытах на животных (морских свинках), у которых наблюдалось подавление процессов эпидермизации кожной раны после нанесения на поверхность раны раствора витамина А [Эскеррас и Пейяс (Escarras и Paillas, 1938)]. Подробнее изменения кожи крыс при местном применении больших доз витамина А изучено Сабелла, Берн и Кан (Sabella, Bern и Kahn, 1951), обнаружившими при этом утолщение кожи, увеличение stratum granulosum и по-этому давление образования кератина. Изменения носили строго местный характер и не устранялись одновременным нанесением на кожу эстрадиола. По данным Берна, Элиас и Пикет (Bern, Elias и Picket, 1955), местное воздействие витамина А на кожу крыс вызывает утолщение кожи и явления акантоза

без нарушения процессов кератинизации и превращения покровного эпителия в слизистый, как это наблюдали в опытах *in vitro* Фелл и Мелланби. Утолщения кожи не наблюдалось в тех случаях, когда витамин А наносили не на кожу, а вводили подкожно. Более выраженный характер изменения в коже приобретают при внутрикожном введении витамина А. В этом случае наблюдаются утолщение эпидермиса (кроме *stratum corneum*) и изменения его citoархитектоники в виде увеличения числа и размеров клеток *Stratum germinativum* и *Stratum granularum* и замедления их созревания [Джуэлл, Тауб и др. (Jewell, Taube и др., 1957)].

Изменения кожи мышей под влиянием витамина А, сопровождавшиеся местной депиляцией, наблюдали Флеч и Гольдстон (Flesch и Goldstone, 1952), которые связывали это действие с продуктами распада витамина А, содержащими ненасыщенные двойные связи и подавлявшими процессы кератинизации путем инактивирования сульфгидрильных групп кожи. В дальнейших работах Флеч (1953) было обнаружено, что способностью инактивировать сульфгидрильные группы обладают также некоторые простые и сложные эфиры витамина А. Сходное действие оказывают *in vitro* и соединения, близкие по своему строению к витамину А — гидроксенин и оксенин. При местном применении на кожу мышей метиловый эфир витамина А оказывал такое же депилирующее действие, как и спирто-масляный раствор витамина А. Фениловый эфир в этом отношении был неактивным.

Иные результаты от местного применения витамина А на кожу морских свинок получены Монтанья (Montagna, 1954), который не обнаружил депилирующего эффекта или какого-либо другого влияния витамина А на состояние волосяного покрова. Гипертрофия эпидермиса и небольшая задержка кератинизации его клеток могли быть вызваны как растворами витамина А в жирных кислотах (линолевой и олеиновой), так и действием одних лишь жирных кислот. Растворы витамина А в этаноле вызывали гипертрофию эпидермиса, но не оказывали влияния на степень его кератинизации. При действии на кожу раствора витамина А в жирных кислотах или одних лишь жирных кислот наблюдалось уменьшение содержания сульфгидрильных групп в коже, выявляемое путем гистохимических исследований. Раствор витамина А в этаноле подобного действия не оказывал.

Действие на кости

Местное применение витамина А на кости вызывает резорбцию последних на ограниченном участке без каких-либо общих проявлений гипервитаминоза (Барникот, 1950). Изме-

нения костей под влиянием больших доз витамина А происходят не только при местном применении витамина А, но и при приеме его внутрь. Для выяснения механизма действия витамина А на кости Мелланби была использована методика культуры тканей.

Опыты в культурах тканей

Влияние витамина А на зачатки конечностей

Опыты по культивированию костей мышинного эмбриона показали, что добавление в среду больших доз ацетата витамина А приводит к резорбции кости и нарушению строения хряща (Фелл и Мелланби, 1950, 1952). По данным Лясницкого (Lasnitzki, 1955), доза витамина А, разрушающая *in vitro* хрящ и кости, стимулирует митозы в культуре фибробластов. Как показал Фелл (1950), изменения, вызываемые витамином А в культуре зачатков конечностей куриного эмбриона, носят в известной мере обратимый характер и перенос зачатков из среды с избытком витамина А в нормальную среду приостанавливает развитие изменений, вызванных витамином А, но не влияет на метахромазию хрящевых клеток.

Действие витамина А неодинаково в отношении зачатков различных костей и зависит от возраста культивируемого зачатка. Более чувствительны к действию больших доз витамина А зачатки бедра, далее следует большая берцовая кость и плечо, а за ними — лучевая и локтевая кости (Фелл, 1954).

Влияние витамина А на эксплантаты эктодермы. Фелл (1953 и 1957), Фелл и Мелланби изучали также влияние избытка витамина А на эксплантаты эктодермы туловища и конечностей цыпленка. Они выяснили, что в этих условиях эктодерма вместо обычной структуры покровного эпителия образует мембрану, снабженную иногда ресничками и выделяющую слизь. При перенесении в нормальную среду развитие слизеобразующих клеток прекращается и под слоем слизистого эпителия возобновляются процессы ороговения. Подобные результаты получены и в опытах Кановича (1954), который использовал методику культивирования влагалищного эпителия мышей по методу висячей капли. Эти опыты показали, что кератинизация такого эпителия, наступающая на 6-й день, подавляется при добавлении витамина А, а клетки приобретают при этом секреторный характер. Эксплантаты эктодермы оказываются, однако, чув-

Не все производные эктодермы оказываются, однако, чувствительными к действию избытка витамина А. При изучении влияния витамина А на сетчатку и слуховые пузырьки куриного эмбриона выяснилось, что в тех концентрациях витамина, которые вызвали слизистую метаплазию эктодермы туло-

вища и конечностей, сетчатка росла и развивалась нормально и даже несколько лучше, чем при обычных условиях. Также нормально дифференцировался и слуховой пузырек, но по размерам он был меньше контрольного. Не оказывает влияния избыток витамина А на дифференцировку и секреторную активность эксплантатов слизистых кишечника и носа. В дальнейшем Феллом было изучено влияние избытка витамина А на эксплантаты кожи куриного зародыша в зависимости от стадии ее дифференцировки и возраста эмбриона.

Обмен серы в зачатках эктодермы и костей при воздействии больших доз витамина А. Изменения эмбриональных тканей под воздействием больших доз витамина А сопровождаются нарушениями обмена серы. Изучение этого обмена в культурах тканей эктодермы и зачатков костей куриного эмбриона с помощью S^{35} показало, что слизистая метаплазия эктодермы, вызванная избытком витамина А, сопровождается накоплением в базальных клетках S^{35} в виде сульфатов. По интенсивности накопление соответствует тому, которое наблюдается в слизистых оболочках организма.

В ином направлении происходит изменение обмена серы в зачатках костей. Зачатки длинных трубчатых костей куриного зародыша, растущие в нормальной среде, быстро захватывают $S^{35}O_4$, который вначале в больших количествах концентрируется в клетках активно растущей части костей, а затем равномерно распределяется в матрице, удерживающей весь или почти весь сульфат при последующем культивировании кости в среде, не содержащей этого сульфата. При культивировании кости в среде, содержащей избыток витамина А, хрящ сохраняет в течение первых 4 дней способность накапливать $S^{35}O_4$, но при переводе зачатка кости в среду, не имеющую меченой серы, а только избыток витамина А, большая часть сульфата теряется. Спустя 6 дней периферический хрящ и средний сегмент диафиза полностью утрачивают способность удерживать изотоп. При этом наблюдается тесная корреляция между утратой способности к захватыванию сульфата и степенью нарушения развития матрицы хряща и ее последующего растворения. Возможно, что изменения в строении хряща связаны в данном случае с действием специфического фермента, под влиянием которого образуется растворимый сульфат мукополисахарида вместо нормально образующегося хондроитинсульфата (Фелл, Мелланби и Пелк, 1954 и 1956).

В связи с этим следует напомнить исследования Дзевятковского (1954), в которых было показано, что и при недостатке витамина А также наблюдается замедление энхондрального окостенения и снижение интенсивности включения

вводимого изотопа серы в хондроитинсульфат эпифизарных хрящевых клеток.

Изменения обмена серы в зачатках эктодермы и конечностей куриного эмбриона, обнаруженные в опытах *in vitro* Мелланби и его сотрудниками, можно сопоставить с изменениями обмена серы в организме А-авитаминозных крыс, установленными работами из лаборатории С. Д. Балаховского, а также с теми изменениями в содержании сульфгидрильных соединений кожи, на которые указывают Флеч, Монтанья и другие авторы (см. стр. 216). Все это свидетельствует о наличии тесной зависимости между обменом серы и витамином А. Однако характер этой связи остается еще не раскрытым.

ГИПЕРВИТАМИНОЗ А У ЧЕЛОВЕКА

Гипервитаминоз А у человека может возникнуть в результате употребления продуктов, содержащих большие количества витамина А (печень кита, белого медведя и некоторых других полярных млекопитающих), либо при употреблении больших количеств рыбьего жира и концентратов витамина А.

Отравление печенью белого медведя давно известно полярным исследователям и местному населению Заполярья. Родал и Мур в 1943 г. впервые установили, что токсические свойства печени белого медведя связаны с наличием в ней больших количеств витамина А. С этого времени отравления печенью белого медведя и печенью китов рассматривается как проявление гипервитаминоза А. Не исключена, однако, возможность наличия в печени этих животных и других токсических веществ, от которых зависит развитие отдельных симптомов отравления.

На осложнения, возникающие при терапевтическом применении рыбьего жира, одним из первых указал Черни, который еще в 1912 г. наблюдал развитие себорейного дерматита у детей, больных туберкулезом и получавших ежедневно по 80 мл рыбьего жира. Позднее, в 1924 г., Мелланби отметил, что большие дозы рыбьего жира вызывают у людей тахикардию и неприятные ощущения в области сердца. В подтверждение этих наблюдений Малмберг (Malmberg) описал в 1928 г. дегенеративные изменения в мышце сердца у 2 недоношенных детей, получивших относительно большие количества рыбьего жира.

Несомненные случаи как острого, так и хронического гипервитаминоза А у людей описаны, однако, лишь в течение последних 10 лет. Возникновение их связано с выработкой высокоактивных концентратов витамина А, сделавших возможным применение больших доз этого витамина с лечебной

целью. В некоторых случаях явления А-гипервитаминоза возникали в результате бесконтрольного применения препаратов витамина А. Так, например, Зальцбергер и Лазар (Sulzberger и Lazar, 1951) описали случаи гипервитаминоза А у взрослого человека, принимавшего без врачебного назначения ежедневно по 600 000 МЕ витамина А в течение 18 месяцев с увеличением этой дозы до 1—2 млн. МЕ при простуде.

Токсическими дозами витамина А, вызывающими острое отравление, являются, по разным данным, дозы от 1 до 6 млн. МЕ. Хроническая интоксикация наступает при длительном ежедневном приеме витамина А в дозах, превышающих 200 000 МЕ, однако, по некоторым наблюдениям, прием витамина А в течение 3 лет по 100 000 МЕ в день сопровождался лишь увеличением содержания витамина А в крови [Бругген и Страумфьерд (Bruggen и Straumfjörd, 1948)]. При одном и том же содержании витамина А печень кита вызывает более резкую картину отравления, чем обычный концентрат этого витамина. Особенно чувствительны к токсическому действию витамина А дети, у которых доза в 100 000 МЕ уже способна вызвать хроническую интоксикацию. При приеме такой дозы ослабленным ребенком может иметь место и острое отравление.

Указания на развитие у людей под влиянием больших доз каротина таких симптомов, как потеря в весе, анорексия, чувство общего недомогания и др., не являются достоверными. Гиперкаротинемия, помимо окраски кожи, не сопровождается какими-либо патологическими симптомами и исчезает с прекращением поступления с пищей больших количеств каротина. Случаи каротинемии наблюдались в осажденном Ленинграде и в других местах, где из-за голода население было вынуждено употреблять в пищу много зелени и трав. При обычном содержании каротина в пище, каротинемия может наблюдаться при гипотиреозе, у больных липойдным нефритом и диабетом, что, возможно, связано с нарушением при этих заболеваниях превращения каротина в витамин А.

Попытки воспроизведения симптомов гипервитаминоза у животных, получавших большие количества каротина, не увенчались успехом [Цбинден и Студер (Zbinden, Studer, 1958)]. В некоторых случаях удавалось добиться развития признаков интоксикации при введении животным концентратов каротина, приготовленных из неомыляемой фракции морковного жира. Поскольку подобная интоксикация не могла быть воспроизведена при внутривенном или внутривенном введении одного лишь каротина, можно предположить, что явления интоксикации связаны с наличием в моркови каких-то токсических веществ.

у взрослых
гипер
взрослых ча
сонливостью,
той).

Так, напр
и Мур, 1943)
явившиеся н
равления у
6 млн. МЕ
случаях свя
тамина А. и
соединяются

Подробн
вызванного
та, описана
наблюдавш
ления зави
отравление
500 г пече

Клиничес
отравления х
и иногда (в
помимо явле
ния кожи и
систую част
десен, зева,
изменения в
являлись в
Зуд и боль
на туловищ
характер.
спустя 30—
валось в о

Выпад
лого отрав
роконъюнк
конъюнктив
слизистой
скорбуге.
потеря а
на А в к
0,05—0,08
МЕ вита
Сход
использо
200 г ко
на А. Н
сопрово
прекрат
больная

Гипервитаминоз А у взрослых

У взрослых до 1958 г. описано всего 6 случаев хронического гипервитаминоза А. Острый гипервитаминоз А у взрослых чаще всего проявляется тяжелой головной болью, сонливостью, диспепсическими явлениями (тошнотой, рвотой).

Так, например, в случае, описанном Уордом (см. Родал и Мур, 1943), тяжелая головная боль и головокружение, появившиеся на 5-й день, были единственными симптомами отравления у человека, принимавшего в течение 5 дней по 6 млн. МЕ витамина А. Появление головных болей в этих случаях связывается с сосудорасширяющим действием витамина А. Чаще всего, однако, к указанным симптомам присоединяются кожные изменения.

Подробно симптоматология острого гипервитаминоза, вызванного употреблением в пищу печени свежееубитого кита, описана Е. В. Пославским и З. Г. Богаткиной (1948), наблюдавшими такое отравление у 9 человек. Степень отравления зависела от количества съеденной печени. Тяжелое отравление развивалось у больных, съевших от 300 до 500 г печени, легкое — при употреблении в пищу 50—100 г.

Клинические симптомы проявлялись через 3 часа. Легкие формы отравления характеризовались явлениями общей интоксикации, гиперемией и иногда (в дальнейшем) шелушением кожи лица. В тяжелых случаях, помимо явлений общей интоксикации, наблюдались значительные поражения кожи и слизистых, охватывавшие все кожные покровы включая волосяную часть головы и половые органы, а также слизистые полости рта, десен, зева, глотки, носа, конъюнктивы век и глазных яблок. Кожные изменения возникали через 4—6 часов после начала заболевания и проявлялись в виде крупнопятнистой сыпи, сопровождавшейся чувством жара. Зуд и боль отсутствовали. Высыпание появлялось сначала на лице, затем на туловище и конечностях и приобретало в ближайшие часы сливной характер. Шелушение кожи крупнопластинчатого характера начиналось спустя 30—36 часов, достигало своего максимума к 5-му дню и заканчивалось в основном к 11-му дню.

Выпадение волос на голове наблюдалось лишь в одном случае тяжелого отравления. В тяжелых случаях также отмечались вторичные блефароконъюнктивиты и риниты, склонность к обширным кровоизлияниям под конъюнктиву глазных яблок и к мелкоточечным кровоизлияниям на слизистую полости рта. Изменения десен были сходны с гингивитом при скорбуте. В процессе заболевания наблюдалось повышение температуры, потеря аппетита, уменьшение в весе и тахикардия. Содержание витамина А в крови оказалось в пределах нижней границы нормы и составляло 0,05—0,08 мг%. Каждый из заболевших получил в среднем от 1 до 5 млн. МЕ витамина А.

Сходная картина заболевания наблюдалась у больной, ошибочно использовавшей для приготовления пищи вместо растительного масла 200 г концентрата витамина А, содержавшего свыше 68 млн. МЕ витамина А. Несмотря на тяжелую картину отравления и кожные изменения, сопровождавшиеся обширной десквамацией эпидермиса, все явления прекратились к 7-му дню заболевания и через несколько дней после этого больная приступила к работе.

На способность взрослого человека переносить в течение длительного времени огромные количества витамина А указывает и случай хронического гипервитаминоза А, подробно описанный Гербер и Рааб и Собел (Gerber, Raab и Sobel, 1954).

Такое отравление наблюдалось у женщины 21 года, принимавшей в течение 9 лет по 500 000 МЕ витамина А в день в связи с заболеванием кожи, которым эта больная страдала с детства. Отравление проявлялось вначале головными болями, диплопией, тошнотой. В дальнейшем было обнаружено повышение давления спинномозговой жидкости, пигментация кожи, расстройства походки и болезненность костей нижних конечностей при надавливании и нарушения их структуры при рентгенологическом исследовании и др.

Выздоровление наступило через 2 месяца после распознавания причины заболевания и прекращения приема витамина А. Содержание его в крови у этой больной достигло наибольших цифр, приводимых в литературе (2000 МЕ в 100 мл).

Экспериментальное воспроизведение гипервитаминоза А у человека было осуществлено недавно Хилман (Hillman, 1956).

В отличие от детей при гипервитаминозе А у взрослых преобладают изменения со стороны кожи и волос (облысение). Жалобы на боли в конечностях и рентгенологические изменения в костях редки. Активность щелочной фосфатазы в крови не меняется.

Гипервитаминоз А у детей

Первое подробное описание гипервитаминоза А у детей раннего возраста приведено Джозеф (Josephs) в 1944 г. После этого число подобных описаний стало увеличиваться и к 1957 г. появились сообщения уже о 25 случаях хронического гипервитаминоза А [Пикуп (Pickup, 1956)].

Значительно участились описания случаев острого гипервитаминоза А, особенно во Франции и Испании.

Острый гипервитаминоз А

Острый А-гипервитаминоз наблюдается обычно у грудных детей, получивших однократно большую дозу витамина А. Наиболее характерные симптомы отравления: повышение давления спинномозговой жидкости, гидроцефалия и выпячивание родничка (рис. 21). Спинномозговая жидкость при этом прозрачна, без цитологических и биохимических изменений и не содержит витамина А. Артериальное давление не повышено, глазное дно не изменено. Острая доброкачест-

венная гидроцефалия на почве гипервитаминоза А носит название синдрома Marie-Sée по имени авторов, которые в подтверждение клинических наблюдений предприняли недопустимую попытку экспериментального воспроизведения описанного синдрома у грудных детей путем однократного введения им 350 000 МЕ витамина А [Мари и Се (Marie и Sée, 1951 и 1954)]. В настоящее время уже описано 100 случаев острой гидроцефалии на почве острого А-гипервитаминоза [Родригес (Rodriguez, 1957)].

Картина острого А-гипервитаминоза у грудных детей характеризуется кратковременным повышением температуры тела, потерей аппетита в острой стадии отравления, потливостью, рвотой; отмечается сонливость, незначительные расстройства функции черепно-мозговых нервов, выпячивание родничка, повышение давления спинномозговой жидкости, а также экзантемы и петехии на коже, ринит. Менингеальные явления отсутствуют. Наблюдаются также пневматизация легких, олигурия и появление патологических продуктов в моче. Содержание в крови кальция и фосфора остается в пределах нормы, а активность щелочной фосфатазы увеличивается. Количество витамина А в плазме возрастает лишь в первые дни отравления, после чего оно возвращается к исходному уровню [Эренгут (Ehregut, 1955)]. Причина гидроцефалии при остром гипервитаминозе А еще не выяснена. Она может быть вызвана увеличением секреции ликвора либо нарушением его реабсорбции клетками эпендимы.

Следует напомнить, что явления гидроцефалии обнаружены у некоторых животных при А-авитаминозе. По-видимому, и в том, и в другом случае развитие гидроцефалии связано с нарушением функции клеток эпендимы и эпителия *plexus chorioideus*. Все расстройства при остром гипервитаминозе А у детей наступают через 12 часов после приема витамина А и исчезают спустя 24—48 часов спонтанно или после люмбальной пункции.

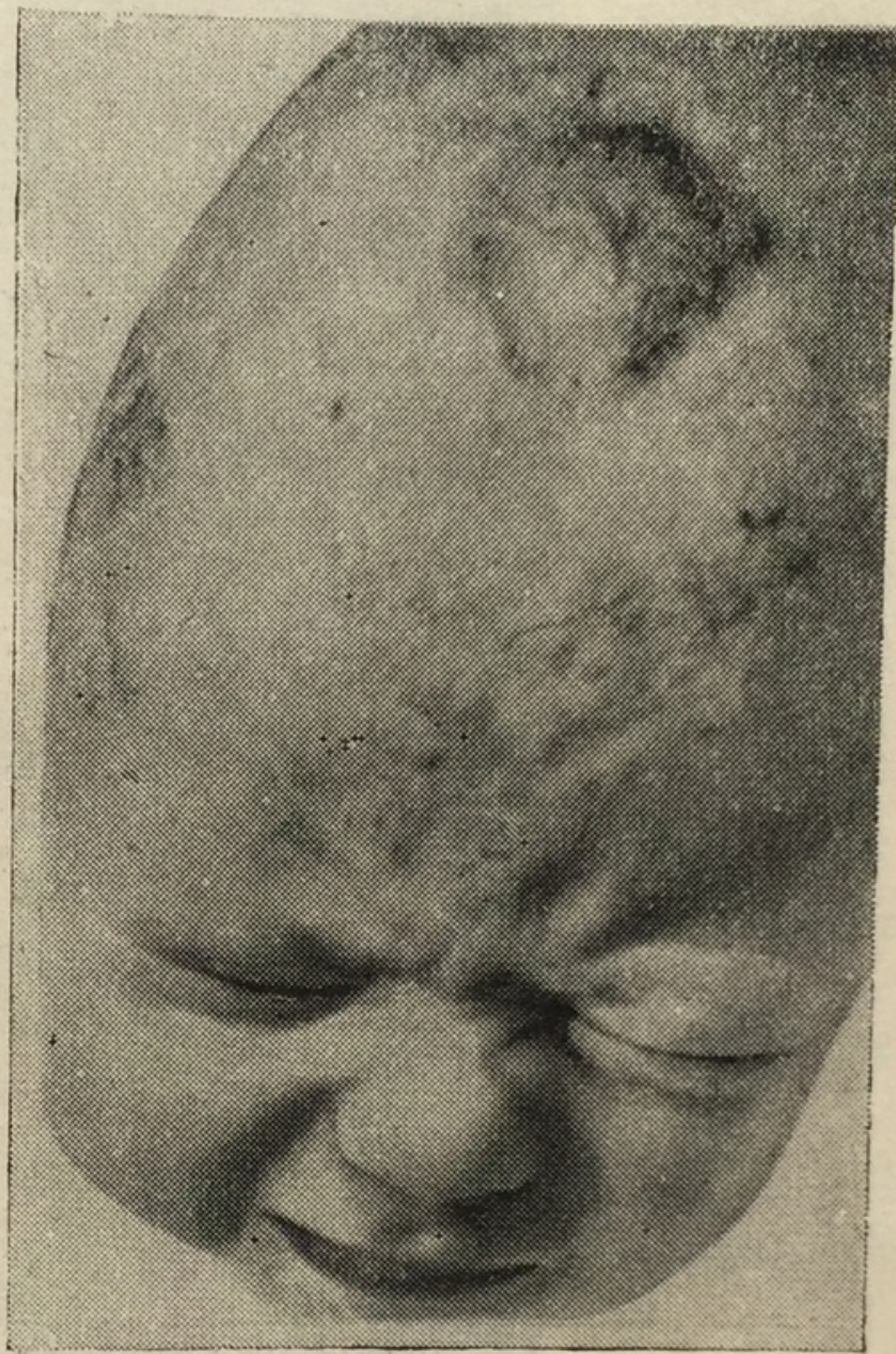


Рис. 21. Выпячивание родничка при остром гипервитаминозе А (по Ehregut W.).

Хронический гипервитаминоз А

При этой форме гипервитаминоза А у детей наблюдается раздражительность, потеря аппетита, волосы становятся спутанными, грубеют и выпадают (алопеция). На коже отмечаются себорейные высыпания, растрескивание и кровоте-

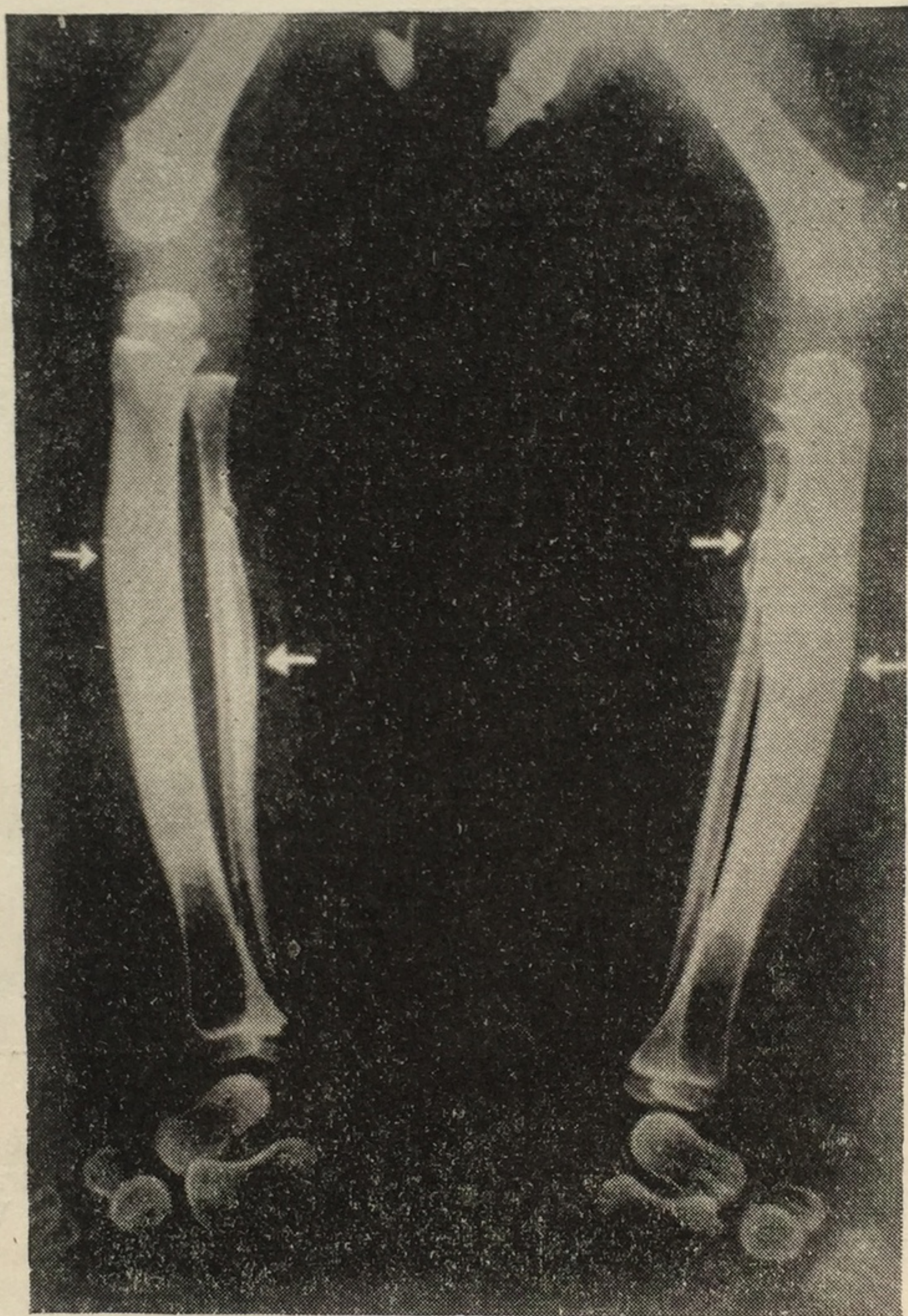


Рис. 22. А — гипервитаминоз у девочки 17 месяцев, получавшей по 240 000 МЕ витамина А ежедневно. Утолщение обеих большеберцовых костей и правой малоберцовой кости (по Grebetz и др.).

чивость на слизистых губ, трещины у углов рта, увеличение печени и селезенки. В отдельных случаях хронического гипервитаминоза А наблюдался застойный сосок зрительного нерва. Наиболее характерный симптом — припухлость и болезненность при дотрагивании и давлении в области нижних конечностей. Расстройства походки и жалобы на боли в

ногах и коленях чаще всего служат в этих случаях причиной обращения к врачу. Припухлость и болезненность отмечаются также в области ключицы, локтевой и метатарзальных костей. Изменения в костях проявляются в виде утолщения надкостницы типа кортикального гиперостоза [Кеффеи (Caffey, 1952)] и устанавливаются при рентгенологическом исследовании (рис. 22). Гиперостоз в длинных костях проявляется как периостальная реакция, причем центры окостенения в метафизах и эпифизах остаются неповрежденными. Изменениям в костях предшествует латентный период, продолжающийся от 6 до 15 месяцев, а в некоторых случаях и до 3 лет. Изменения костей обычно не сопровождаются нарушением содержания в крови кальция и фосфора, содержание щелочной фосфатазы в крови повышено.

Изменения в костях такого же типа, как и при гипервитаминозе А, наблюдаются и при так называемом детском кортикальном гиперостозе. Это заболевание наблюдается у детей в первые месяцы, в то время как гипервитаминоз А проявляется к концу первого года жизни. Кроме того, при этом заболевании отмечается отечность лица и уплотнение нижней челюсти. Содержание витамина А в крови остается нормальным.

Клинические симптомы хронического гипервитаминоза А (боли и припухлость в конечностях, затруднения при ходьбе и др.) исчезают скорее, чем рентгенологически видимые изменения в костях. Дольше сохраняется увеличение печени и повышенное содержание в крови витамина А. В одном случае увеличение печени сохранялось в течение 10 месяцев после прекращения лечения большими дозами витамина А [Пикуп (Pickup, 1956)].

ГЛАВА 14

ЛЕЧЕБНОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА А И КАРОТИНА

Препараты витамина А готовятся из жира, добываемого из печени рыб (трески, палтуса, морского окуня и др.), морских животных (дельфина, тюленя и др.), а также из витамина А, получаемого синтетическим путем.

Рыбий жир. Наиболее распространенный препарат витамина А представляет собой жир, добываемый из печени трески (*Ol. jecoris Aselli*), дельфина, тюленя и др. Натуральный рыбий жир содержит в 1 г в среднем 350 МЕ витамина А и 30 МЕ витамина D. Дневная профилактическая доза, обеспечивающая суточную потребность детей и взрослых, равна 10—15 г. Витаминизированный медицинский жир содержит в 1 г 450—550 МЕ витамина А и 150—200 МЕ витамина D. Во избежание D-гипервитаминоза, витаминизированный медицинский жир вводят с профилактической целью в количестве всего лишь 4—5 г в день.

Концентраты витамина А содержат в 1 мл 100 000 МЕ витамина А. Готовятся они путем молекулярной дистилляции из жиров печени рыб и морских животных, а также из синтетического витамина А. В последнем случае такие концентраты лишены неприятного вкуса и запаха, свойственных концентратам из натурального рыбьего жира.

Витамин А в концентратах нестойк и легко окисляется под влиянием кислорода воздуха и минеральных веществ, и потому для придания ему большей стойкости при хранении к концентратам добавляется в качестве антиоксиданта токоферол. С этой же целью предложены витаминно-белковые препараты витамина А, отличающиеся не только большей стабильностью, но и лучшим усвоением.

Концентраты витамина А применяются с лечебной и профилактической целью. С терапевтической целью применяются также и концентраты витамина А в ампулах, содержащих в 1 мл 100 000 МЕ витамина А.

Витамин А-драже готовится на чистом сахаре и содержит в одной горошине профилактическую дозу витамина А — 3300 МЕ.

Воднорастворимые препараты витамина А предназначены для введения внутрь при нарушениях всасывания жирорастворимых препаратов витамина А. Готовятся они в виде эмульсий и сухих препаратов. При изготовлении эмульсий пользуются эмульгаторами, главным образом производными сорбита, а для стабилизации — производными анилина. За рубежом в качестве эмульгаторов применяют сложные эфиры сорбита и жирных кислот, известные под названием Твин-20, Твин-40 и Твин-80, которые, судя по опытам на животных, безразличны для организма. Поэтому в настоящее время в Советском Союзе предложены сухие стабильные воднорастворимые препараты витамина А, лишенные токсических свойств и изготовляемые путем диспергирования жирорастворимого витамина А в мальц-экстракте. Эти препараты отличаются хорошими вкусовыми качествами, стойкостью при хранении и предназначены для лечения больных с нарушенным всасыванием жиров и для витаминизации пищевых продуктов. При растворении они дают устойчивую эмульсию (Р. П. Николаев, А. Ф. Романова, 1957). Обзор действия различных препаратов витамина А на человека и животных приведен в статье Р. П. Николаева (1957).

Цитраль см. стр. 231 и 236.

Препараты каротина выпускаются в виде концентрата в масле, 1 мл которого содержит 2 мг каротина. В настоящее время разрабатывается метод получения суперконцентрата каротина, содержащего свыше 1000 мг% каротина. Концентрат каротина используется в качестве провитамина А.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРОТИНА, ВИТАМИНА А И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

С. Д. Балаховский и его сотрудники показали, что каротин, помимо витаминного действия, вызывает при местном применении обезболивание, способствует эпителизации раневых поверхностей и уменьшает воспалительные явления в тканях.

Обезболивающими свойствами обладает не только каротин, но и витамин А, а также ряд родственных ему соединений, являющихся его производными или продуктами распада: β -ионон, цитраль и др. По своему химическому строению β -ионон соответствует части молекулы витамина А, а цитраль — $1/2$ молекулы витамина А₂.

В отличие от обычных веществ, применяемых для местной анестезии, витамин А, цитраль и родственные им соединения снимают болевое ощущение, не нарушая ни болевой

чувствительности, ни проводимости нервного волокна, и являются, по мнению С. Д. Балаховского, истинно анальгетическими веществами.

Витамин А, продукты его распада и производные обладают выраженными в различной степени антигистаминными свойствами, установленными в экспериментах на изолированной кишке морских свинок (С. Д. Балаховский и Е. В. Будницкая, 1946; С. Д. Балаховский и др., 1950 и 1953; С. Д. Балаховский и Н. Н. Дроздова, 1956).

Известным подтверждением концепции С. Д. Балаховского об антигистаминных свойствах витамина А являются недавние исследования Хаяда (1956), в которых он установил способность витамина А оказывать действие на активность гистаминазы и гистидиндекарбоксилазы. Помимо антигистаминного действия, β -ионон обладает также антиацетилхолиновой активностью и антиадреналиновыми свойствами (С. Д. Балаховский и Е. Е. Проволочнич, 1957; С. Д. Балаховский и Н. Н. Дроздова, 1956).

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА А ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Для профилактики А-витаминной недостаточности применяются витаминные драже и натуральный рыбий жир. Последний следует назначать: зимой и весной, когда пища детей обедневает витамином А и каротином. По наблюдениям В. Я. Ващилко (1957), рыбий жир можно назначать и недоношенным детям первого года жизни, которые хорошо переносят определенные количества рыбьего жира с 5—6-недельного возраста.

С лечебной целью при А-витаминной недостаточности, сопровождающейся поражениями глаз (ксерофтальмией и кератомалацией), кожи и других органов, витамин А вводится в виде концентратов, так как такие больные для стойкого излечения нуждаются в длительном введении больших доз витамина А в количестве от 50 000 до 200 000 АЕ в сутки. Концентраты вводятся при этом внутрь или внутримышечно. Часто применяется и тот и другой способ введения с целью создания депо витамина А в организме.

При вторичных формах А-витаминной недостаточности, связанных с заболеваниями, при которых нарушается всасывание витамина и обмен его в организме (при хронических заболеваниях кишечника типа спру и др., заболеваниях печени, особенно сопровождающихся нарушением выделения желчи, циррозах и гепатитах, заболеваниях поджелудочной железы) витамин А вводится внутримышечно в масляных растворах либо дается внутрь в виде воднорастворимых препаратов.

Имеются указания, что при заболеваниях поджелудочной железы лучше усваивается спиртовая форма витамина А, а не его эфиры. Длительность применения витамина А у больных эндогенными формами А-витаминной недостаточности определяется течением основного заболевания, общим состоянием больного, по увеличению содержания витамина А в крови, улучшению темновой адаптации, а иногда и по устранению изменений со стороны кожных покровов. Во всех случаях применения больших доз витамина А, особенно у детей, следует учитывать возможность возникновения гипервитаминоза.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКУ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А-витаминная недостаточность, понижая реактивность организма, в особенности у детей, несомненно способствует возникновению и развитию инфекционных (простудных) заболеваний. В то же время витамин А не оказывает непосредственного влияния на инфекцию и может способствовать повышению резистентности организма человека к инфекциям и облегчению течения инфекционного заболевания только в тех случаях, если это заболевание разворачивается на фоне А-витаминной недостаточности (Клаузен, 1938).

Под этим углом зрения и следует рассматривать сообщения о благоприятном влиянии витамина А на течение таких инфекций, как корь, пневмония, послеродовой сепсис и др., объясняя положительное терапевтическое действие витамина повышением общей реактивности организма путем устранения А-витаминной недостаточности, осложнявшей течение основного заболевания. Наличие А-витаминной недостаточности при кори подтверждается развитием в отдельных случаях заболевания кератомалии и уменьшением содержания витамина А в печени детей, погибших от кори (А. О. Натансон, 1941). Такое же уменьшение содержания витамина А наблюдалось и в печени детей, умерших от дизентерии (А. Т. Петряева, 1940).

При А-витаминной недостаточности значительно снижается резистентность слизистых дыхательных путей к внедрению инфекции. На этом основании и возникли попытки повысить сопротивляемость людей к простудным инфекциям путем обеспечения их достаточными количествами витамина А в те периоды года (зимой и весной), когда содержание витамина в пище значительно уменьшено. Данные об эффективности применения витамина А для профилактики простудных заболеваний чрезвычайно противоречивы. На результатах наблюдений, по-видимому, сказывается, в какой мере организм людей, подвергавшихся профилактической

витаминизации, был предварительно обеспечен витамином А. В тех случаях, когда пища содержала достаточное количество витамина А, дополнительное введение его в организм, по мнению Удстрёма (Uddström, 1939), не изменяло восприимчивости организма к заболеваниям верхних дыхательных путей.

В зимние месяцы Шиблей и Спайс (Shibley и Spies, 1934) наблюдали уменьшение средней продолжительности «простудных» заболеваний (с 12,5 до 7,5 дней) в группе людей, получавших дополнительно рыбий жир. Летом и осенью подобного действия рыбьего жира авторы не отмечали, что, по их мнению, свидетельствовало лишь о достаточном содержании витамина А в пище летом и осенью и недостаточном количестве его зимой.

Имеются указания на целесообразность назначения препаратов витамина А при триппозных пневмониях для ускорения регенерации мерцательного эпителия бронхов, повреждающегося при гриппе [Отто и Киви (Otto и Kiwi, 1959)].

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА А ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, НЕ СВЯЗАННЫХ С А-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Заболевания кожи

Витамин А оказывает благоприятный клинический эффект при заболеваниях кожи, обусловленных главным образом нарушениями рогообразования.

Показаниями к применению витамина А являются диффузные и фолликулярные кератозы, в том числе ихтиоз, вегетирующий фолликулярный дискератоз (болезнь Дарье), красный волосяной лишай (болезнь Двержи), сухость кожи (ксероз), сухая себорея волосистой части головы, чешуйчатый лишай, угри обыкновенные, ломкость волос, заболевания ногтей трофического характера, туберкулезные заболевания кожи и др. (С. Н. Машкиллейсон, 1957).

Витамин А при этих заболеваниях применяют не менее 2 месяцев в количестве 100 000 МЕ в сутки для взрослых и до 20 000 МЕ для детей. Обычно курс лечения повторяется после 4—5-месячного перерыва.

Местное применение препаратов витамина А и каротина рекомендуется при лечении язвенных и лепрозных поражений кожи (см. Бикнел и Прескотт).

Болезнь Дарье (*diskeratosis follicularis*)

Предположение о связи болезни Дарье с А-витаминовой недостаточностью было высказано Пиком и др. (Реск и др., 1943), однако при тщательном изучении лиц, страдающих

этим заболеванием, у них, помимо изменений кожи, не обнаруживаются других признаков, характерных для А-авитаминоза. Не удается свести болезнь Дарье и к вторичному А-авитаминозу, связанному с поражениями печени и нарушением всасывания витамина А. Самым существенным возражением против отнесения болезни Дарье к заболеваниям, обусловленным недостаточностью витамина А, является отсутствие стойкого клинического эффекта от длительного применения больших доз витамина А (Гризмер и др., 1953). Некоторое улучшение от применения витамина А при болезни Дарье наблюдали Л. В. Штаммова и С. И. Сомина (1953).

Ихтиоз (ichthyosis)

Клиническое улучшение наблюдалось в ряде случаев при лечении витамином А больных ихтиозом. Излечение носило нестойкий характер и прекращение введения витамина А приводило (чаще всего зимой) к обострению заболевания. У некоторых больных положительный эффект наблюдался лишь при внутримышечном введении витамина, у других — только при введении его внутрь. У больных ихтиозом часто наблюдаются низкое содержание витамина А в крови и нарушения темновой адаптации, а нарастание содержания в крови витамина А при его систематическом введении в больших дозах происходит медленнее, чем при других формах заболевания кожи.

Заслуживает внимания уже упоминавшееся исследование Корнблита и Гринберга (1957), изучавших превращение каротина в витамин А в здоровых и пораженных участках кожи больных псориазом, ихтиозом и болезнью Девержи. В пораженных участках кожи при псориазе наблюдалось замедленное превращение каротина в витамин А и меньший переход последнего на поверхность кожи. В пораженных участках кожи больных ихтиозом и Pityriasis rubra pilaris превращение каротина в витамин А не происходило совершенно, что совпадало с атрофией или даже полным исчезновением сальных желез.

В какой мере обнаруженные изменения превращения каротина в витамин А являются причиной или следствием перенесенных заболеваний — остается невыясненным и требует дальнейшего изучения.

Симметричная кератодермия

Хорошие результаты от применения витамина А при лечении симметричной кератодермии ладоней и подошв сообщены К. И. Брацлавской (1950). У одного из таких больных, находившихся под ее наблюдением, кератодермия на подош-

вах сопровождалась образованием роговых шипов длиной в 3,5 см, болезненных при прикосновении и лишавших больного в течение 18 лет возможности передвигаться. Через месяц после приема больших доз витамина А шипы стали отваливаться, оставляя после себя воронкообразные углубления.

Экзема, плоский лишай, псориаз (чешуйчатый лишай) угри (acne vulgaris), болезнь Девержи и заболевания кожи в раннем детском возрасте

Благоприятный клинический эффект от применения витамина А, чаще всего носивший временный характер, наблюдался в отдельных случаях заболевания экземой, плоским лишаем, псориазом, при болезни Девержи (*Pityriasis rubra pilaris*) и при старческом кератозе [Лейтнер и Форд (Leitner и Ford, 1947); Рейс и Кемпбелл (Reis и Campbell, 1954); Гриземер и др., 1954]. Особенно благоприятные сведения сообщались о результатах терапии витамином А *acne vulgaris*, при которой в ряде случаев достигалось полное излечение [Линч и Кок (Lynch и Cook, 1947)]. По другим наблюдениям, витамин А при этом заболевании такого действия не оказывает [см. Чаудхури (Choudhury, 1957)].

Бенедек (Benedek, 1959) рассматривает однако такие заболевания как угри, ограниченный невродермит Брока (*lichen simplex chronicus Vidal*), нуммулярную экзему, фолликулез и ихтиоз в качестве кожных проявлений А-витаминной недостаточности, вызванной нарушениями всасывания и накопления витамина А в организме. Ввиду нарушений всасывания пероральное введение витамина А даже в больших дозах (по 200 000 МЕ витамина А в день) оказывается нередко мало эффективным в отличие от парентерального введения витамина А (по 100 000 МЕ витамина А 2 раза в неделю), при котором, по данным Бенедека, наблюдается исчезновение симптомов заболевания. Подобное выздоровление носит нестойкий характер и прекращение введения препаратов витамина А приводит к рецидиву заболевания. Терапию витамином А Бенедек рассматривает как субституционную терапию и считает, что больные указанными заболеваниями кожи должны постоянно получать витамин А так же, как больные диабетом должны ежедневно получать инсулин. Длительное введение препаратов витамина А по 200 000 МЕ перорально или по 100 000 МЕ парентерально в течение многих лет не вызывало у больных А-гипервитаминоза и не сопровождалось у них повышением содержания витамина А в крови, что, по мнению Бенедека, объясняется глубокими нарушениями обмена витамина А и утратой организмом таких больных способности к накоплению его в организме. Особен-

но благоприятные результаты наблюдались при парентеральном введении витамина А больным, страдавшим пустулезными и индуративными угрями.

У детей первого года жизни витамин А с хорошими результатами применялся при таких трудно поддающихся лечению заболеваниях, как десквамативная эритродермия (болезнь Лейнера), пузырчатка новорожденных и эксфолиативный дерматит (Ф. А. Зверькова, 1957).

По отдельным наблюдениям, внутрикожное введение витамина А способствует уничтожению бородавчатых папиллом и рассасыванию омоволокостей (см. Джуэлл, Тауб и др., 1957).

Механизм терапевтического действия витамина А при заболеваниях кожи

Применение витамина А при таких заболеваниях кожи, как болезнь Дарье, ихтиоз, pityriasis rubra pilaris и др., не носит характера заместительной терапии, поскольку возникновение этих заболеваний не связано с А-витаминной недостаточностью, а является результатом действия больших доз витамина А, проявляющегося, по-видимому, в подавлении процессов усиленной кератинизации.

По данным Флеча (1952), антикератинизирующее влияние витамина А связано с наличием в его молекуле ненасыщенных двойных связей. Подобно другим ненасыщенным жирорастворимым соединениям, витамин А связан с обменом сульфгидрильных соединений и в этом, по-видимому, основа его действия на процессы кератинизации. Флечем также показано, что соединения, химически родственные витамину А, но лишенные его биологического действия, оказывают, однако, такое же влияние на кожу, если у них имеются те же двойные связи, что и у витамина А.

Хотя заболевания кожи, связанные с нарушением рогообразования, и не являются следствием А-витаминной недостаточности, тем не менее имеются указания на изменения обмена витамина А при этих заболеваниях. По наблюдениям Г. В. Троицкого и Л. В. Штамовой, в крови больных дерматозами после нагрузки витамином А в ряде случаев обнаруживалась более высокая концентрация продуктов окисления витамина А (хромогена 420), чем у здоровых, что находится в определенном соответствии с уменьшением содержания в крови таких больных витамина А (Г. В. Троицкий, 1951).

Следует отметить, что терапия витамином А хотя и не приводит к полному излечению больных с нарушениями процессов ороговения кожи, тем не менее удлиняет ремиссии и делает менее выраженными рецидивы заболевания.

Почечнокаменная болезнь

Предположения об этиологической зависимости почечнокаменной болезни человека от недостатка витамина А высказывались неоднократно, чаще всего по аналогии с камнями, которые обнаруживаются в мочевыводящих путях А-авитаминозных животных. В некоторых случаях этого заболевания у людей наблюдались отдельные симптомы А-витаминной недостаточности главным образом в виде расстройства темновой адаптации [Ициксон и Фелдман (Ezickson и Feldman, 1937)]. Однако в большинстве случаев и темновая адаптация, и содержание витамина А в крови у больных почечнокаменной болезнью не отличаются от таких же показателей у здоровых, и А-витаминная недостаточность, как правило, не является этиологическим фактором почечнокаменной болезни у человека [Иллиот (Elliot, 1954)].

В отличие от экспериментальных животных у человека применение витамина А с терапевтической целью обычно не приводит к устранению камней и еще в меньшей степени влияет на сопутствующие камням нарушения темновой адаптации. Отмечаемое иногда благоприятное действие витамина А на почечные камни неотделимо от влияния других лечебных мероприятий, например тщательно подобранной по минеральному составу диеты.

По наблюдениям Б. А. Шмуклера (1937), введение в организм больного при оксалурии больших количеств витамина А или каротина ведет к прекращению выпадения в осадок мочи оксалатов, сдвигу рН мочи в сторону алкалоза и понижению содержания кальция и резервной щелочности крови. Наряду с изменениями биохимического характера исчезали и клинические проявления заболевания. Лечение фосфатурии витамином А и каротином такого положительного эффекта не вызывало.

Пигментный ретинит

Терапия витамином А показана при таком тяжелом заболевании глаз, как пигментный ретинит, несмотря на то что его возникновение не связано, по-видимому, с А-витаминной недостаточностью.

По данным Л. А. Черкеса и др. (1950), многократное парентеральное введение витамина А (по 50 000—100 000 МЕ) улучшает поле зрения у таких больных (рис. 23) и в меньшей степени повышает темновую адаптацию. Острота зрения при этом не улучшается. Относительная стабильность полученных результатов может быть поддержана систематическими повторными введениями витамина А через определенные промежутки времени в 1—1½ месяца.

Производное витамина А, цитраль в 1% спиртовом растворе применяется в качестве противовоспалительного и анальгетического средства при лечении конъюнктивитов, поражений роговицы и при других воспалительных заболеваниях глаз.

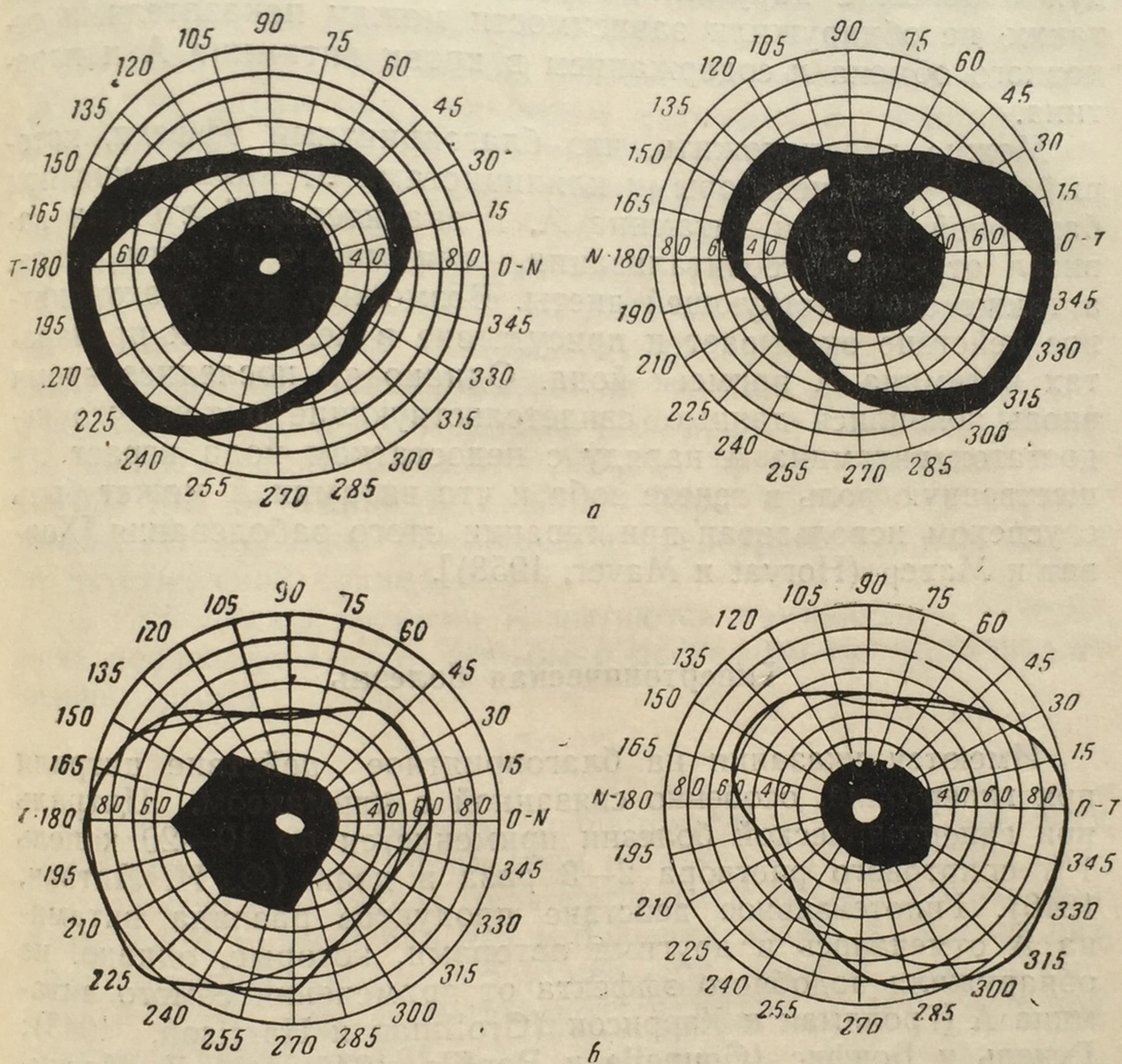


Рис. 23. Поле зрения больной пигментным ретинитом до (а) и после (б) инъекций препарата витамина А (по Л. А. Черкесу и др.).

Заболевания щитовидной железы

Основываясь на недостаточно проверенном представлении об антагонистических взаимоотношениях в организме витамина А и тироксина (см. стр. 70), некоторые клиницисты предприняли попытку применить витамин А при лечении базедовой болезни. Первоначальные сообщения о результатах подобной терапии были вполне обнадеживающими, однако дальнейшая, более внимательная оценка полученных данных показала, что введение витамина А при этом заболевании повышает содержание его в крови, не оказывая ка-

кого-либо влияния на специфические проявления базедовой болезни (изменения основного обмена и др.) [Якоби и Помп (Jacobi и Pomr, 1938)].

Хилман, Нерб и др. (Hillman, Nerb и др., 1955), обследуя больных с нарушенной функцией щитовидной железы также не обнаружили зависимости между показателями основного обмена и содержанием в крови витамина А и каротина.

Можно предположить, что благоприятный эффект, который отмечался некоторыми клиницистами от применения при базедовой болезни витамина А, в значительной степени зависел от самой госпитализации, связанного с этим покоя, а также соответствующей диеты. Возможно, что благоприятное действие оказывает и присутствие в некоторых препаратах витамина А примеси йода. Однако за последнее время вновь появились данные, свидетельствующие о том, что недостаток витамина А наряду с недостатком йода играет существенную роль в генезе зоба и что витамин А может быть с успехом использован при терапии этого заболевания [Хорват и Мавер (Horvat и Maver, 1958)].

Гипертоническая болезнь

Имеются указания на благоприятное действие цитраля при гипертонии, особенно связанной с климаксом. Цитраль при гипертонической болезни применяется по 10—20 капель 1% спиртового раствора 2—3 раза в день (Ф. И. Литвак, 1946). Гипотензивное действие продуктов распада витамина А отмечалось и другими авторами, которые, однако, не обнаружили подобного эффекта от применения самого витамина А [Гроллман и Харрисон (Grollman и Harrison, 1943); Гунель и Бонфис (Gounelle и Bonfils, 1948)]. А. Л. Мясников и его сотрудники категорически отвергают какое-либо значение этого витамина при лечении гипертонии (М. В. Бавина, 1952).

По наблюдениям Тейлора, Конкорена, Шредера и др. (Taylor, Concoran, Schrader и др., 1956) продолжительное (в течение 20—30 дней) лечение гипертоников витамином А вызывает у них значительное повышение почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Имеющиеся экспериментальные исследования, указывающие на возможность использования витамина А в сочетании с витамином Е для лечения атеросклероза, не дают пока достаточно убедительных оснований для применения витамина А при аналогичном заболевании у человека [Керн, Мейснер и Спиз (Kern, Meissner и Spies, 1958); Я. Ю. Шпирт, 1959].

Заболевания органа слуха

В последнее время появился ряд сообщений, указывающих на целесообразность применения витамина А при различных нарушениях слуха. Впервые применил витамин А для лечения глухоты Лобелл (см. Рюди, 1954). По его данным, из 300 больных, страдающих различными формами глухоты, улучшение слуха под влиянием витамина А наступило у 83% больных. Известное улучшение от применения витамина А у больных, страдавших эндогенной глухотой, старческой тугоухостью, болезнью Меньера и невритом слухового нерва, наблюдал Нагер, а также Рюди (1954).

Как показывают опыты на морских свинках, насыщение их большими дозами витамина А предохраняет от токсического действия, оказываемого на клетки внутреннего уха стрептомицином и неомицином [Тширрен (Tschirren, 1954)]. По данным, приведенным у Рюди, прием ежедневно по 100 000 МЕ витамина А изменяет порог восприятия звуков, уменьшает звуковое утомление и предохраняет орган слуха от акустической травмы.

С этой целью витамин А пытаются применять и в условиях производства для борьбы с последствиями производственного шума.

* *
*

Заслуживает внимания то обстоятельство, что при всех заболеваниях кожи, пигментном ретините, расстройствах слуха витамин А оказывал терапевтический эффект только при длительном применении его в больших дозах, в десятки раз превосходящих профилактические. Это лишний раз подчеркивает чисто фармакологическое действие витамина А при всех этих заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Александров В. Н. Некоторые вопросы обмена витамина А у здоровых людей в организованных коллективах в условиях Заполярья. Тезисы докладов XIII научной сессии Института питания АМН СССР, 1959, стр. 111.
- Алов И. А. Деление клеток и витамина А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 43, 2, 76.
- Аничков Н. Н. Учение о ретикуло-эндотелиальной системе. М.—Л., 1930.
- Аристовская Т. В. К вопросу о динамике содержания витамина А и каротина в крови человека при различных заболеваниях. Клиническая медицина, 1946, 24, 3, 71.
- Арутюнов Г. А. и Натансон А. О. Влияние состава пищи и некоторых витаминов на переносимость высоты организмом животных и человека. Тезисы докладов на X научной сессии Института питания АМН СССР, 1956, 105.
- Асатиани В. С. Биохимическая характеристика горноклиматических воздействий. Успехи современной биологии, 1950, 29, 2, 161.
- Астахов С. Н. Значение витаминов в акушерстве. Медгиз, 1954.
- Бавина М. В. Влияние витамина А на холестеринемию при гипертонической болезни. Труды АМН СССР, 1952, XX, «Гипертоническая болезнь», 2, 113.
- Балаба Т. Я. Влияние тиреоглобулина на образование витамина А из каротина. Физиологический журнал СССР, 1940, 29, 4, 318.
- Балаховский С. Д. и Дроздова Н. Н. К вопросу о механизме действия витамина А (ретинола). Медико-полиеновый антагонизм и кератинизация эпителиальной ткани. Биохимия, 1957, 22, 330.
- Балаховский С. Д. и Кузнецова И. В. Окисление серы у А-авитаминозных и нормальных животных. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 4.
- Балаховский С. Д. и Проволович Е. Е. Антимедиаторное действие некоторых каротиноидных полиенов. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 5.
- Балаховский С. Д. и Дроздова Н. Н. О механизме действия каротиноидов и родственных им веществ. Успехи современной биологии, 1956, 42, 5, 121.
- Балаховский С. Д., Кузнецов И. В. О механизме действия каротиноидов. Каротиноиды и серный обмен. Сессия АН СССР по мирному использованию атомной энергии. Заседание отделения биологических наук. М., Издательство АН СССР, 1955, 320—337.
- Балаховский С. Д., Воскресенская Е. В., Федорова В. Н. Распределение S^{35} в органах и тканях нормального и А-авитаминозного организма после внутрибрюшинного введения меченого по сере метионина. Доклады АН СССР, 1954, 97, 1, 115.
- Балаховский С. Д., Дроздова Н. Н., Федорова В. Н. О влиянии каротина на окисление аскорбиновой кислоты в присутствии меди. Биохимия, 1953, 18, 1, 112.

- Балаховский С. Д., Шарц С. Е. и Дроздова Н. Н. К вопросу о физиологическом действии аналога боковой цепи витамина А — 2,6 диметилдоктатриена (аллооцимена). Докл. АН СССР, 1953, 92, 2, 377.
- Балаховский С. Д., Троицкая Н. А., Колесникова Н. В. О физиологическом действии веществ, родственных витамину А, в связи с изменением их строения. Биохимия, 1950, 15, 3, 267.
- Балаховский С. Д. и Будницкая Е. В. К вопросу о роли в организме витамина А и родственных ему соединений. Клиническая медицина, 1946, 24, 12, 23.
- Бергольц В. М. Люминесцентная микроскопия. Медгиз, 1953.
- Березовский В. М. Химия витаминов. Пищепромиздат. М., 1959.
- Берзиня (Леинь) Л. Г. Обмен и биосинтез витамина А в здоровом и пораженном туберкулезом организме животных и человека. Автореферат диссертации на ученую степень кандидата биологических наук. Институт экспериментальной медицины. Рига, 1958.
- Билюк М. Я. Обмен витаминов А, С и РР при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина, 1958, 36, 10, 132.
- Бородин О. Я. Оксигеназные свойства каротина. Биохимия, 1939, 4, 3.
- Брацлавская К. И. Витамин А при лечении кожных заболеваний, связанных с нарушением процессов ороговения. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Одесса, 1956.
- Брацлавская К. И. Характер изменения количества витамина А в крови при нагрузке им больных, страдающих нарушением рогообразования. Вестник венерологии и дерматологии, 1954, № 4, 21.
- Будницкая Е. В. О классификации каротиноидов. Успехи современной биологии, 1954, 38, 3, 264.
- Будницкая Е. В. К вопросу об оксигеназных свойствах веществ, родственных витамину А. ДАН СССР, 1949, 67, 5, 885.
- Букин В. Н. Значение витаминов в повышении продуктивности животноводства. Биохимия, 1955, 20, 2, 129.
- Букин В. Н. и Арешкина Л. Я. Протеидные соединения провитаминов и витаминов А и Д. Биохимия, 1950, 15, 5, 448.
- Бурнашева С. А. Кристаллические эфиры витамина А. Биохимия, 1954, 19, 2, 246.
- Ващилко В. Я. Клинико-экспериментальное обоснование применения рыбьего жира у недоношенных детей первого года жизни. Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции по детскому питанию. Москва, 12—15 марта 1957. г.
- Венкстерн Т. В. Метаболизм и светочувствительные вещества сетчатки. Успехи современной биологии, 1949, 27, 2, 227.
- Вербицкая Е. Е. и Литвак И. И. Адаптация как метод выявления гиповитаминоза А. Клиническая медицина, 1940, 18, 4, 53.
- Вержиковская Н. В. Изменение функции щитовидной железы крыс под влиянием витамина А. Тезисы докладов на XIII научной сессии Института питания АМН СССР, 1959, 114.
- Вывалько И. Г., Душечкин А. И., Лущевская Г. М., Матковский К. И., Савинов Б. Г. и др. О механизме биосинтеза каротина в растениях. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 13.
- Гаршин В. Г. I. Алиментарная дистрофия и авитаминозы. О генезе и патологическом значении метаплазии эпителия при авитаминозе А. Труды Ленинградского филиала ВИЭМ за годы Отечественной войны. Медгиз, 1946, 3.
- Гасанов А. С. Об участии каротина в обменных и ферментативных процессах. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 14.
- Гаспарьян А. М., Овчинников М. М. Авитаминоз и камнеобразование. Урология, 1929, 6, 164.

- Герценберг Е. Я., Архангельский В. Н., Фавиус-Гордон И. А. Патологическая анатомия авитаминоза А. Советская клиника, 1933, 5—8.
- Герценберг Г. И. Авитаминоз и образование мочевых камней. Проблема витаминов. Сборник экспериментальных работ витаминной лаборатории Института растениеводства, 1934, 241.
- Голынская Б. С. Влияние рибофлавина на палочковую и колбачковую чувствительность глаза при гипорибофлавинозе. Сб. Современные проблемы советской витаминологии. Медгиз, 1955, 256.
- Головин Д. И. О морфогенезе изменений эпителиев при авитаминозе А. Архив патологии, 1956, 18, 1, 102.
- Графская З. С. А-витаминная активность женского молока и витаминизация кормящих женщин. Тезисы докладов на научной сессии Института питания АМН СССР, 1953, 27.
- Гусман С. М., Штейнгарт Д. М., Харадзе К. Н. Влияние полетов на витаминный обмен летчиков. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1945, 19, 6, 37.
- Девятнин В. А. Об устойчивости витамина А в пищевых жирах. Тезисы докладов на IX научной сессии Института питания АМН СССР, 1955, 121.
- Девятнин В. А. и Солунина И. А. Стабилизация витамина А. Тезисы докладов на X научной сессии Института питания АМН СССР, 1956, 114.
- Динерман А. А., Семенова Г. Т. Изменение функционального состояния нервной системы при белковой недостаточности. Архив патологии, 1950, 12, 4, 62.
- Дмитровский А. А. Усвоение витаминов А и Д из масляных эмульгированных препаратов. Тезисы докладов на X научной сессии Института питания АМН СССР, 1956, 116; О процессах необратимого окисления витамина А в организме и проблеме потребности в витаминах (в печати).
- Домбровская Ю. Ф. Витамины в педиатрии. Медгиз, 1948.
- Дроздова Н. Н. и Балаховский С. Д. О механизме действия каротиноидных полиенов. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 19.
- Душейко А. А. Включение радиоактивной серы метионина в белки тканей и сыворотку крови крыс в зависимости от степени обеспеченности витамином А. Украинский біохімічний журнал. (Украинский биохимический журнал), в печати.
- Ефремов В. В. Гиповитаминозы и перспективы борьбы с ними в СССР. Вопросы питания, 1957, 17, 6, 21.
- Ефремов В. В. К вопросу о потребности человека в витамине А в физиологических и патологических условиях и путях ее удовлетворения. Технология и применение витамина А и каротина. Пищепромиздат. М., 1956, 122.
- Зверькова Ф. А. Витамин А и каротин при некоторых кожных заболеваниях у детей первого года жизни. Вопросы охраны материнства и детства, 1957, 2, 2, 19.
- Золотова А. И. Переход каротина в жир при тепловой обработке моркови. Вопросы питания, 1958, 17, 3, 25.
- Каменецкий Ш. Э. Об обеспеченности организма витамином А при язвенной болезни. Вопросы питания, 1958, 17, 2, 50.
- Капланский С. Я. и Балаба Т. Влияние йодированных белков сыворотки на превращение каротина в витамин А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 3, 22.
- Капланский С. Я. и Балаба Т. Влияние йодированного казеина на превращение каротина в витамин А. Биохимия, 1946, 11, 4, 327.

- Капланский С., Машбиц Л. Влияние малобелковой диеты на содержание витамина С в органах белых крыс и на выделение его с мочой. Биохимия, 1947, 12, 4, 291.
- Квитницкий-Рыжов Ю. Н. К истории изучения заболеваний глаз, связанных с А-авитаминозом. Вопросы питания, 1953, 12, 2, 37.
- Коробко Б. Г. О зрительной темновой адаптации. Медгиз, М., 1958.
- Кравков С. В. Глаз и его работа. АН СССР, 1950.
- Кричагин И. П. Авитаминоз А. Глазные изменения. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг., 1951, 28, 181.
- Коллен А. А., Меньшиков Ф. К. и Шершевская А. И. Адаптация в условиях добавления к обычному режиму витаминов А и С и в условиях голодания. Сб. работ Института питания, Новосибирск, 1940, 4, 18.
- Кудряшов Б. А. Биологические основы учения о витаминах. Советская наука. М., 1948, 471.
- Кузьминская У. А. Влияние больших доз витамина А на насыщенность организма аскорбиновой кислотой. Врачебное дело, 1959, 3, 259.
- Лавров Б. А. В кн.: Современные вопросы медицинской науки. АМН СССР, 1951, 98—106.
- Лагунов Л. Л., Букин В. Н., Березин И. Г. Прозоровская М. К. Гидролитический метод производства витаминных рыбьих жиров. Витаминные ресурсы и их использование. Сб. 1. Витаминные ресурсы рыбной промышленности. Изд. АН СССР, 1951, 22.
- Лапина А. А. Сравнительная активность каротина и витамина А по наблюдениям за темновой адаптацией глаз человека. Вопросы питания, 1958, 17, 1, 24.
- Лапина А. А. Сравнение влияния витамина А и каротина на чувствительность к свету темноадаптированного глаза. Физиологический журнал СССР, 1949, 35, 4, 463.
- Левинсон М. С. и Ратнер Д. Б. Действия каротина на углеводный обмен. Клиническая медицина, 1941, 19, 4, 105.
- Ледерер Э. А. и Розанова В. А. Исследования по витамину А в рыбьих жирах. Ненормальная реакция Сагг и Ргисе. Биохимия, 1937, 2, 2, 293.
- Леутская З. К. К вопросу о влиянии витамина А на содержание нуклеиновых кислот и синтез белка в организме. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 44, 57.
- Леутский К. М. Вопросы изучения биологического действия витамина А. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 29.
- Леутский К. М. Новые данные о биологической роли витамина А. Сб. Витамины. Киев, АН УССР, 1956, 2, 144.
- Леутский К. М. Влияние витамина А на минеральный обмен. Український біохімічний журнал (Украинский биохимический журнал), 1946, 18, 1, 87.
- Леутский К. М., Любович Е. Н. Нарушения содержания холестерина в тканях при недостаточности витамина А. Вопросы медицинской химии, 1958, 4, 1, 43.
- Леутский К. М. и Леутская З. К. Зависимость содержания витамина А и каротина в организме от наличия белка в пище. Докл. АН СССР, 1955, 100, 3, 519.
- Леутский К. М. и Любович Е. Н. Нарушения в обмене холестерина при недостаточности витамина А. Докл. АН СССР, 1955, 104, 2, 280.
- Леутский К. М. и Любович Е. Н. О содержании фосфатидов и ненасыщенных жирных кислот в связи с изменением окислительных процессов в тканях крыс при недостаточности витамина А. Докл. АН СССР, 1954, 96, 2, 341.
- Леутский К. М. и Любович Е. М. Дыхание тканей крыс, лишенных витамина А. Український біохімічний журнал (Украинский биохимический журнал), 1952, 24, 2, 172.

- Литвак Ф. И. Применение β -ионов при гипертонической болезни и кли-
мактерическом синдроме. Клиническая медицина, 1946, 24, 12, 34.
- Луценко И. М. К учению о куриной слепоте. Военно-медицинский жур-
нал, 1893, 178, 16.
- Маликова Е. М., Ковалева Е. Н., Лапушонков Ю. К. О влиянии
А-авитаминоза на аминокислотный состав органов белых крыс. Встре-
сы питания. Труды Института экспериментальной медицины АН Лат-
вийской ССР, 1952, 1, 49.
- Мамиш Р. М. О влиянии А-гиповитаминоза на условнорефлекторную
деятельность белых крыс. Сб. Витамины. Киев, АН УССР, 1959, 4,
130.
- Мамиш Р. М. К диагностике гиповитаминоза А по гиперкератозу эпи-
тели слезистых. Сб. Гиповитаминозы у детей. Казань, 1951, 5.
- Мартинсон Э. Э. и Никольский В. В. Влияние каротина на ак-
тивность аргиназы. Биохимия, 1938, 3, 6, 778.
- Мартинсон Э. Э., Фетисенко И. В. Влияние витаминов на актив-
ность протеолитических ферментов. Влияние каротина на активность
пепсина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины,
1938, 5, 5—6, 516.
- Мартинсон Э. Э., Фетисенко И. В. Влияние витаминов на актив-
ность протеолитических ферментов. Биохимия, 1937, 2, 808.
- Маршалкович Д. Б. Вторичные гиповитаминозы. Тезисы докладов на
V Украинском съезде терапевтов, Харьков, 1941, 39.
- Маслиева О. Н. Влияние белкового питания на использование кароти-
на цыплятами. Советская зоотехника, 1951, 8, 87.
- Мацко С. Н. и Жмейдо А. Т. Периодичность введения как фактор,
влияющий на потребность в витамине А. Доклады АН СССР, 1956,
106, 2, 367.
- Мацко С. Н. при участии Заводовской Е. В. Влияние каротина,
витамина С и никотиновой кислоты на развитие D-гипервитаминоза.
Физиологический журнал СССР, 1951, 37, 2, 233.
- Мацко С. Н., Графская З. С. и Заводовская Е. В. К вопросу
об антагонизме витаминов А и С. Биохимия, 1946, 11, 1, 13.
- Мацко С. Н. и Заводовская Е. В. Потребность в витамине А в
зависимости от наличия в рационе витамина D. Сообщение I. Бюл-
летень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 14, 3, 24.
- Машкиллейсон Л. Н. Лечение и профилактика кожных болезней.
Медгиз, 1957, 36—40.
- Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. Медгиз, 1954.
- Мясников А. Л. О влиянии некоторых витаминов на холестеринемию
и развитие экспериментального атеросклероза. Клиническая медици-
на, 1950, 28, 2, 3.
- Мясникова И. А. Влияние аскорбиновой кислоты и витамина А на
развитие экспериментального холестеринового атеросклероза. Труды
АМН СССР. Гипертоническая болезнь. М., 1952, 2, 103.
- Наконечный Н. С. О содержании витамина А в органах и тканях
сельскохозяйственных животных. Тезисы докладов и сообщений на
14 Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 188.
- Натансон А. О. Изучение содержания метионина и цистина в белках
органов крыс при А-авитаминозе. Бюллетень экспериментальной био-
логии и медицины, 1952, 33, 3, 44.
- Натансон А. О. Содержание витамина А в печени при кори. Педиат-
рия, 1941, 10, 38.
- Натансон А. О. А-витаминная недостаточность. Тезисы докладов на
V Украинском съезде терапевтов. Харьков, 1941, 37—39.
- Недайвоз П. С. О всасывании каротина из желудочного тракта бе-
лых крыс. Физиологический журнал СССР, 1938, 24, 4, 796.
- Нечаев А. А., Гольдгаммер Е. Э. О влиянии некоторых витами-
нов на основной обмен. Труды Военно-морской медицинской акаде-
мии, 1950, 24, 233.

- Нечаев А. А. О влиянии аскорбиновой кислоты, тиамина и никотиновой кислоты на основной обмен. Труды Военно-морской медицинской академии, 1949, 15, 5.
- Николаев Р. П., Романова А. Ф. Сухие стабильные препараты витамина А. Вопросы питания, 1957, 16, 2, 53.
- Николаев Р. П. Действие различных препаратов витамина А на организм человека и животных. Пищевая промышленность за рубежом. Витамины, сб. 3, 1957, 108.
- Нюренберг М. А. Применение витаминов для повышения световой чувствительности глаза. Военно-медицинский журнал, 1953, 12, 64.
- Орехович В. А. Проколлагены, их химический состав, свойства и биологическая роль. Издание Академии медицинских наук СССР, 1952, 20.
- Петровская О. А. Изучение содержания в тканях и органах витамина А методом люминесцентной микроскопии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 27, 5, 352.
- Петровский К. С. Питание войск в годы Великой Отечественной войны. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг., 1955, 33, 130.
- Петряева А. Т. А-гиповитаминоз при дизентерии в детском возрасте. Педиатрия, 1940, 4, 39.
- Петряева А. Т. О содержании витамина А в печени детей и человеческих плодов разного возраста. Казанский медицинский журнал, 1939, 9, 14.
- Пигаревский В. Е. Изменения эпителия поджелудочной железы при А-авитаминозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1950, 30, 6, 454.
- Попандопуло П. Х. Витамин А и его роль в животноводстве. Сельхозгиз. М., 1952.
- Португальская Е. А. Влияние гормона щитовидной железы на превращение каротина в витамин А в организме животных. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 43.
- Пославский Е. В. и Богаткина З. Г. Острый гипервитаминоз А у человека. Клиническая медицина, 1948, 11, 49.
- Радбиль О. С. Гиповитаминоз А при некоторых внутренних заболеваниях. Труды Казанского государственного института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина. Казань, 1947, IX, 102.
- Рахлин Л. М. Авитаминоз А. Висцеральные изменения. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг., 1951, 28, 183.
- Рыскина Е. Б. Влияние витамина А на содержание лизоцима, белка и жира в грудном молоке. Тезисы докладов на XIII научной сессии Института питания АМН СССР, 1959, 160.
- Сабов В. А. Некоторые вопросы каротинового обмена при заболевании эндемическим зобом. Вопросы питания, 1952, II, 4, 77.
- Савельев М. В. Куриная слепота как следствие жирового голодания. Вестник общественной гигиены, судебной и практической медицины, 1892, 14, 81.
- Савинов Б. Г. Каротин. Изд. АН УССР, 1948.
- Савинов Б. Г. и Третьякова Г. С. О синтезе соединений, обладающих А-витаминной активностью. Успехи химии, 1951, 20, 3, 336.
- Свершков И. В. и Тостановская А. А. Гигиеническая оценка малеиновых эфиров, применяющихся в качестве антиокислителей (в производстве пищевых жиров). Вопросы питания, 1953, 12, 6, 69.
- Селезнева А. А. Влияние А-авитаминоза и различных доз каротина на эндокринные железы и кожу крыс. Витамины в теории и практике. Пищепромиздат, 1953, IV, 177.

- Смирнов В. В. Стимулирующее действие витаминов А и В₂ (рибофлавина) на темновую адаптацию и остроту зрения. Военно-медицинский журнал, 1953, 3, 37.
- Соляникова В. Л. Изменение содержания витамина А в крови и органах животных под влиянием витамина D. Биохимия, 1938, 3, 2, 164.
- Соляникова В. Л. Влияние нагрузки витамином D на кольпокератоз у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938, 5, 4, 368.
- Стрелов В. И. Состояние верхних дыхательных путей и уха при авитаминозах А и С. Медицинский бюллетень. Орган Иркутского медицинского института, 1942, 5, 74.
- Тарьян Р. К вопросу об обмене каротина. Вопросы питания, 1958, 17, 4, 3.
- Тереза С. И. Витамин А и индивидуальное развитие. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1954, 31, 2, 35.
- Тонгур В. С. Усвояемость каротина (обзор ряда работ последнего времени). Вопросы питания, 1952, 11, 6, 8.
- Троицкая Н. А. и Балаховский С. Д. О возможном активировании молекулярного кислорода витамином А и близкими к нему веществами. ДАН СССР, 1952, 82, 1, 119.
- Троицкий Г. В. О биохимических взаимоотношениях жирорастворимых витаминов и стероидов с белками плазмы крови. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 47.
- Троицкий Г. В. и Тарасова Л. С. О природе комплексов белков крови с каротином, витамином А, витамином D₂ и холестерином. Биохимия, 1955, 20, 1, 19.
- Троицкий Г. В. Изучение биохимических превращений витамина А и каротина в животном организме. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. М., 1951.
- Троицкий Г. В. Электрофоретическое изучение характера физико-химической связи белков сыворотки крови с витамином А и каротином. Биохимия, 1950, 15, 5, 426.
- Троицкий Г. В. Нервные влияния на содержание витамина А в крови. Бюллетень биологии и медицины, 1938, 5, 4, 363.
- Трусов М. С. Влияние витамина А на световую чувствительность нормального органа зрения. Офтальмологический журнал, 1958, 13, 4, 236.
- Федоров М. В. О ранней клинической диагностике гиповитаминоза А у детей. Сб. Гиповитаминозы у детей. Казань, 1951, 13.
- Хайн-Макарова Г. А. Значение витаминов А и группы В для скелетного роста. Архив патологии, 1953, 2, 66.
- Чекалина Т. А. Каротинемия при сахарном диабете как признак функциональной недостаточности печени. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 6, 81.
- Черкес Л. А., Авербах И. М. и Яковлева С. П. Применение витамина А при пигментном ретините. Вестник офтальмологии, 1950, 1, 33.
- Черкес Л. А. Витамины и авитаминозы. ГИЗ, Л. — М., 1929.
- Чжу Уй-фень. Содержание витамина А в молоке кормящей матери на первой неделе лактации. Педиатрия, 1959, 9, 59.
- Шварц С. С., Смирнов С. С., Кротова Л. Г. Некоторые закономерности накопления витамина А у ондатры в природных условиях. Известия АН СССР (Серия биологическая), 1957, 3, 343.
- Шмуклер Б. А. Авитаминоз А и мочекаменная болезнь. Оксалурия и фосфатурия. Экспериментальные наблюдения. Клиническая медицина, 1937, 15, 12, 1408.
- Шпирт Я. Ю. Труды X Всесоюзной конференции терапевтов. Медгиз, 1959, 122.

Штамова Л. В., Сомина С. Н. Содержание каротина и витамина А в сыворотке крови кожных больных. Сб. Вопросы дерматологии и венерологии, 1953, 10.

Штамова Л. В. Кожные изменения при алиментарной дистрофии и авитаминозах. Вестник венерологии и дерматологии, 1946, 2, 24.

Шуб Л. Р. Витамины при беременности и лактации. Л., 1940.

Энгельгардт В. А. Витамин А и химизм зрения. Успехи современной биологии, 1934, 3, 138.

Яковлев Н. Н. Потребность в витаминах А и D при мышечной работе и тренировке. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1941, 12, 5—6, 311.

Янченко Т. Ф. Течение активной и пассивной анафилаксии у А-гипервитаминозных и А-авитаминозных белых мышей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1950, 5, 36.

Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек, Харьков, 1931.

б) Иностранная

Abbott O. D., Ahmann C. F. a. Overstreet M. R. Effect of avitaminosis A on the human blood pictures. Am. J. Physiol., 1939, 126, 254.

Abbott O. D., Ahmann C. F. Effect of avitaminosis A. on blood picture of albino rats. Am. J. Physiol., 1938, 122, 589.

Abdulnabi M., Bieri J. G. Aminoacid metabolism in vitamin A deficiency. II. The glutamic — aspartic transaminase activity in tissues from normal and deficient rats. Texas Reports Biol. a. Med., 1953, 2, 196.

Abels J., Gorham A., Eberlin Sh., Halter R. a. Rhoads C. P. Hepatic Vitamin A in the rat as affected by the administration of dibenzanthracene. J. Exp. Med., 1942, 76, 143.

Abels J. C., Gorham A. T., Pack G. and Rhoads C. P. I. Plasma Vitamin A levels in patients with malignant neoplastic disease, particularly of the gastro intestinal tract. J. Clin. Investigation, 1941, 20, 749.

Adlesberg D., Kann S., Maurer A. P., Newerly K., Winternitz W., Sobotka H. Vitamin A metabolism in liver disease: effect of bile acids and lecithin. Gastroenterology, 1948, 10, 822.

Adlesberg D., Sobotka H. Influence of lecithin feeding and vitamin A absorption in man. J. Nutrit., 1943, 25, 255.

Agduhr E. a. Stenström N. The appearance of the electrocardiogram in heart lesions produced by cod liver oil treatment. Acta paediatrica, 1929, 8, 493.

Ahmad B. Fate of carotene after absorption in animal organism. Biochem. J., 1931, 25, 1195.

Althausen T. L., Doig R. K., Uyeyama K., Weiden S. Digestion and absorption after massive resection of the small intestine: Recovery of the absorptive function as shown by intestinal absorption tests in two patients and a consideration of compensatory mechanism. Gastroenterology, 1950, 16, 126.

Althausen T. L., Uyeyama K. a. Simpson R. G. Digestion and absorption after massive resection of the small intestine. Gastroenterology, 1949, 12, 795.

André L. M., Ganzin M. Hypervitaminose A et avitaminose C. Bull. Acad. nat. Med., 1954, 138, 357.

Ames S. R., Swanson W. J. and Harris Ph. L. Biochemical studies on Vitamin A. XV, Biopotencies of geometric isomers of vitamin A aldehyde in the rat. J. Amer. Chem. Soc., 1955a, 77, 4136.

Ames S. R., Swanson W. J. a. Harris P. L. Biochemical studies on vitamin A. XIV. Biopotencies of geometric isomers of vitamin A acetate in the rat. J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4134.

- Ames S. R., Swanson W. J., Risley H. A., Harris P. L. Vitamin A aldehyde — metabolism, biopotency and toxicity. *Feder. Proc.*, 1954, 13, 174.
- Appelmans M., Lebas P. et Missottem L. A propos de l'avitaminose A et de ses manifestations oculaires. *Scalpel*, 1957, 110, 217.
- Arens J. F. and VanDorp D. A. Synthesis of some compounds possessing vitamin A activity. *Nature*, 1957, 190, 1946.
- Aron H., Graig R., Farmer Ch., Kendel W. a. Schwemlein G. Effect of elevated body temperature on plasma vitamin A and carotene. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1946, 61, 271.
- Bacon J. S. D. Role of vitamins in metabolic processes. *Nature*, 1953, 171, 456.
- Baker F. H., McVicar R., Pope L. S., Whitehair C. K. Placental and mammary transfer of vitamin A and carotene by beefcows. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1953, 83, 571.
- Ball S., Goodwin T. W., Morton R. A. Studies on vitamin A. 5. the preparation of retinene — vitamin A aldehyde. *Biochem. J.* 1948, 42, 516.
- Ball S., Glover J., Goodwin T. W., Morton R. A. Conversion of retinene to vitamin A in vivo. *Biochem. J.*, 1947, 41m, *Proc. XXIV*.
- Barnett H. M., Espoy H. M. A reevaluation of biological potency of beta Carotene. *Food. Res.*, 1957, 22, 15.
- Barnicot N. A. a. Datta S. P. Vitamin A and Bone. B KH.: Bourne G. H. The Biochemistry and Physiology of Bone. *Ac. Pr. (N. Y.)*, 1956, 507.
- Barnicot N. A. The local action of vitamin A on bone. *Amer. J. Anat.*, 1950, 84, 374.
- Bass M. H., Caplan J. Vitamin A deficiency in infancy. *J. Pediatrics*, 1955, 47, 690.
- Bauereisen E. Untersuchungen über den Einfluss des Insulins auf die Carotin-Vitamin A-Bestände der Leber. *Endokrinologie*, 1939, 21, 247.
- Bauereisen E. Untersuchungen über den Einfluss des A — vitamin auf den glycogen Haushalt der Leber. *Ztschr. ges. Exp. Med.*, 1938, 103, 145.
- Baum W. S. a. McCoord A. B. The relationship between biophotometer tests and the vitamin A content of the blood of children. *J. Pediatrics*, 1940, 16, 409.
- Baumann C. A., Foster E. G. a. Moore P. R. The effect of dibenzanthracene of alcohol and of other agents on vitamin A in the rat. *J. Biol. Chem.*, 1942, 142, 597.
- Baumann C. A., Foster E. G. a. Levik P. S. The Effect of certain carcinogens on vitamin A in the liver. *J. Nutrit.*, 1941, 21, 431.
- Baume L. J., Frandsen A. M. Phasecontrast microscope study of oral epithelium of normal and vitamin A deficient rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1953, 83, 356.
- Bencze B., Gerloczy F., Malik T., Ugray E. Über den Vitamin A — Stoffwechsel bei atrophischen Säuglingen. *Z. Kinderheilkunde*, 1959, 82, 256.
- Benede K. T. Skin manifestations of hypovitaminosis. *A. Intern. Ztschr. Vitaminforsch.*, 1959, 30, 10.
- Bennett L. R., Bennett V. C., Shaver A. a. Grachus T. Absorption and distribution of Vitamin A in X-irradiated rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1950, 74, 439.
- Berdjis C. C. Late effects of hypervitaminosis A in the rat. Disturbance and retardation in the normal growth of offspring. *Arch. Pathol.*, 1958, 66, 278.
- Berdjis C. C., Rinehart J. F. Fibrio — osteoclasia in the rat and guinea pig following excessive administration of vitamin A. *Acta vitaminol.*, 1958, 12, 49.

- Bern H. A., Elias J. J., Pickett P. B., Powers T. R. and Harkness M. N. The influence of vitamin A on the epidermis. *Am. J. Anat.*, 1955, 96, 419.
- Bernhard K., Ritzel G. Weitere Beiträge zur Kenntnis der gallenfunktion. *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, 1953, II, C—12.
- Bessey D. A., Lowry O. H., Brock M. J. and Lopez J. A. The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum. *J. Biol. Chem.*, 1946, 166, 177.
- Bessey O. A., Wolbach S. B. Vitamin A. Physiology and pathology. *J. A. M. A.*, 1938, 2077.
- Beszsonoff N. Sur une préparation antiscorbutique et sur le rôle de la vitamin A dans le scorbut expérimental. *Bull. de la soc. sci. d'Hygiène alimentaire*, 1923, 11, 3.
- Bicknell F., Prescott F. The vitamins in medicine. William Heinemann. Medical Books, London, 1953.
- Bieri J. G., Pollard C. J., Cardenas R. R. Utilization of vitamin A and carotene by selenium poisoned rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1957, 94, 318.
- Bieri J. G. Utilisation of circulating carotenoids in the chick and rabbit. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1955, 56, 90.
- Bieri J. G. Effect of tocopherol on carotene conversion. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1955, 88, 482.
- Bieri J. G. a. Pollard C. J. Studies of the site of conversion of β -carotene injected intravenously into rats. *Brit. J. Nutrit.*, 1954, 8, 32.
- Bieri F. J. a. Pollard C. J. Efficient utilization of intravenous injected carotene by the rat. *Feder. Proc.*, 1953, 12, 409.
- Bieri J. G. a. Sandman R. P. Utilization of injected carotene by vitamin A deficient rats. *Feder. Roc.*, 1951, 10, 376.
- Blaizot J. et Serfaty A. Intensité respiratoire du diaphragme isolé de rat: influence de l'avitaminose A. *Arch. Sci. physiol.*, 1955, 9, 1.
- Bliss A. F. The mechanism of retinal vitamin A formation. *J. Biol. Chem.*, 1948, 172, 165.
- Bodansky O. a. Markardt B. Effect of Reichstein's L acetate on plasma, liver and kidney vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1951, 190, 83.
- Bodansky O., Lewis J. M., Haig C. The comparative value of the blood plasma vitamin A concentration and the dark adaptation as a criterion of vitamin A deficiency. *Science*, 1941, 94, 371.
- Boller R., Brunner O. u. Brodaty E. Über die Ausscheidung von Vitamin A im Harn. *Wien. Arch. Inn. Med.*, 1937, 31, 1.
- Boller R. Ueber die Behandlung verschiedener Magenkrankheiten mit Vitamin A (Vogan). *Ztschr. Klin. Med.*, 1936, 130, 163.
- Bomskov C. und Ruf E. Ueber die Abhängigkeit der Carotin resorption aus dem Darm von der zugeführten Fettart. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 647.
- Booher L. E., Callison E. C., Hewston E. M. An experimental determination of the minimum vitamin A requirements of normal adults. *J. Nutrit.*, 1939, 17, 317.
- Both V. H. Liver storage of vitamin A by male and female rats. *J. Nutrit.*, 1952, 48, 13.
- Bornschein H. u. Vukovich J. Das electroretinogramm bei Mangelhemeralopie. *Graefes. Arch. Ophthalmol.*, 1952/1953, 153, 484.
- Borsook H., Alpert E., Keighley G. L. Nutritional status of aircraft workers in southern California. II clinical and laboratory findings. The Milbank Memorial Fund. Quarterly, 1943, 21, 115.
- Bourne G. H. The intracellular localization by histochemical methods of enzymes and vitamins. B KH.: Bourne G. H. a. Kidder G. W. Biochemistry and Physiology of Nutrition. *Ac. Pr. (N. Y.)*, 1953, 2, 1.
- Brazer J. G., Curtis A. C. Vitamin A deficiency in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 1940, 65, 90.

- Brenner S. a. Roberts L. Effects of vitamin A depletion in young adults. Arch. Intern. Med., 1943, 71, 474.
- Brenner S., Brokes M. C., Roberts L. J. The relation of liver stores to the occurrence of early signs of vitamin A deficiency in the white rat. J. Nutrit., 1942, 23, 459.
- Breslau R. C. Hypervitaminosis A. Arch. Pediatr., 1957, 74, 139, 178.
- Brown E. T. a. Bloor W. R. The nutritive value of the fatty acids of butter including their effect on the utilisation of a carotene. J. Nutrit., 1945, 29, 349.
- Brown E. F. a. Morgan A. F. Nitrogen metabolism of the normal and the vitamin A deficient rat as affected by thyroid administration. J. Nutrit., 1948, 35, 439.
- Brubacher G., Gloor N., Wiss O. Zum Stoffwechsel von β -Apo-8'-carotinal (C^{30}). Chimia, 1960, 14, 19.
- Brüggemann J., Niesar K. H. Der Einfluss des vitamins A auf den Nukleinsäurestoffwechsel der Ratte. Vitamine und Hormone, 1957, 7, 419.
- Bruggen J. a. Straümfjörd J. High vitamin A intake and blood levels of cholesterol, phospholipids, carotene and vitamins C, A and E. J. Labor. a. Clin. Med., 1948, 33, 67.
- Burns M. J., Hauge S. M., Quackenbush F. W. Utilization of vitamin A and carotene by the rat. I. Effects of tocopherol, Tween a. dietary fat. Arch. Biochem., 1951, 30, 341.
- Burr G. O., Barnes R. H. Non caloric function of dietary fats. Physiol. Rev., 1943, 23, 256.
- Caffey J. Chronic poisoning due to excess of Vitamin A. Description of clinical and Röntgen manifestation in seven infants and young children. Pediatrics, 1950, 5, 672.
- Callison E. C. a. Orant-Keiles E. Availability of carotene from carrots and further observations on human requirements for vitamin A and carotene. J. Nutrit., 1947, 34, 153.
- Cama H. R., Pillai N. C., Sundaresan P. R., Venkateshan C. The effect of thyroid activity on the conversion of carotene and retinene to vitamin A and on serum proteins. J. Nutrit., 1957, 63, 571.
- Cama H. R. a. Goodwin T. W. Studies in vitamin A. 9. The role of the thyroid in carotene and vitamin A metabolism. Biochem. J., 1949, 45, 236.
- Cayer D., Crescenzo V. a. Cody S. Plasma vitamin A levels in pregnancy. Relationship to the total plasma lipides. Amer. J. Obstet, Gynecol., 1947, 54, 259.
- Chanda R. Effect of L-thyroxin on carotene and vitamin A metabolism in the cow and the chick. Nature, 1956, 178, 541.
- Chanda R., Clapham H. M., Owen E. C. The effect of deprivation of carotene and anterior pituitary hormone on the partition of vitamin A in the blood and the milk of the cow. Biochem. J., 1955, 60, 391.
- Chatzinoff A., Millman N., Oroshnik W. a. Rosen F. 11 — *cis* Vitamin A in the prevention of retinal rod degeneration. An animal study. Am. J. Ophthalmol., 1958, 46, 205.
- Chauchard P. Action pharmacologique de la vitamin A et du carotène sur le système nerveux de l'animal non carencé. Compt. rend. Soc. Biol., 1941, 135, 1428.
- Chauchard P. et Mazoué H. Determinisme des variations d'excitabilité nerveuse dans l'avitaminose. A. Compt. rend. Soc. Biol., 1941, 135, 1432.
- Chevallier A., Giraud P., Dinnard C. Sur la teneur du lait de femme en vitamine A. Compt. rend. Soc. Biol., 1939, 131, 373.
- Chevallier A. La physiologie de la vitamine A. Ann. Physiol. et Physiochim. biol. 1938, 14, 403.
- Chevallier A. et Jullien R. Influence de la réserve hépatique en vitamine A sur le métabolisme du cobaye normal. Compt. rend. Soc. Biol., 1938, 127, 539.

- Chevallier A., Cornil L. et Combre. Sur l'influence des vitamines B et A sur le métabolisme du rat. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1935, 118, 574.
- Chesney J., McCoord A. B. Vitamin A of serum following administration of halibut liver oil normal children and in chronic steatorrhea. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1934, 31, 882.
- Chieffi M. a. Kirk E. Vitamin studies in middle-aged and old individuals. 2. Correlation between Vitamin A plasma content and certain clinical and laboratory findings. *J. Nutrit.*, 1949, 37, 67.
- Choudhury S. Role of vitamin A in *ance vulgaris*. *Calcutta Med. J.*, 1957, 54, 360.
- Clark I. a. Colburn R. W. A relationship between vitamin A metabolism and cortisone. *Endocrinology*, 56, 232, 1955.
- Clausen S. W. a. McCoord A. B. The distribution of vitamin A, carotene and xanthophyll in the tissues of man and animals. *Feder. Proc.*, 1942, 1, 105.
- Clausen S. W. The pharmacology and therapeutics of vitamin A. *J. A. M. A.*, 1938, 111, 154.
- Goetze W. H. K. A histological method for the biological estimation of vitamin A. *Biochem. J.*, 1949, 45, 628.
- Cohen of Birkenhead. Observations on sarotenemia. *Ann. Internal. Med.*, 1958, 48, 219.
- Collazo I. A., Torres I. a. Rodriguez S. Das A-vitamin und der Cholesterin-Stoffwechsel. *Klin. Wschr.*, 1934, 13, 1679.
- Collins F. D. The chemistry of vision. *Biol. Rev.*, 1954, 29, 453.
- Collins F. D., Green J. N., Morton R. A. Studies in rhodopsin. 7. Regeneration of rhodopsin by comminuted of retina. *Biochem. J.*, 1954, 56, 493.
- Collins F. D. The distribution of vitamin A in the rat-liver cytoplasm. *Biochem. J.*, 1952, 51, *Proc. XXXVIII*.
- Collins F. D., Lowe R. M., Morton R. A. Studies in Vitamin A. 23. Vitamin A and its occurrence in *Amblystoma tigrinum*. 24. Spectroscopic examination of the lipids of two species of newts. 25. Visual pigments in tadpoles and adult frogs. *Biochem. J.*, 1953, 626; 629, 632.
- Coniglio J. G., Darby W. J., Wilkerson M. C., Stewart R., Stockell A., Hudson G. W. Effect of X-irradiation on fat balance and on lipid and vitamin A content of the liver. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 86.
- Concoran A. C. a. Page J. H. Effect on renal function of rats of substances containing vitamin A. *Feder. Proc.*, 1947, 6, 91.
- Cornbleet T., Greenberg R. Conversion of carotene to vitamin A by sebaceous glands. *Arch. Dermatol.*, 1957, 76, 431.
- Cornbleet T., Popper H. Property of human skin rever by fluorescence microscopy: the normal skin, the vitamin A content of the skin. *Arch. Dermat. a. Syph.* 1942, 46, 59.
- Cox R. P., Deuel H. J., Ershoff B. H. Potentiating effects of DPPD, bile salts and sulfasuxadine on hypervitaminosis A in the rat. *Exptl. Med. a. Surg.*, 1957, 15, 328.
- Cunningham N. F., Lowe J. S., Mervyn L., Morton R. A. a. Vernon J. Unsaponifiable fraction from kidneys and livers of various species. *Biochem. J.*, 1955, 60, *Proc. XVIII*.
- Davies A. W., Moore T. Interaction of Vitamin A a. E. *Nature*, 1941, 147, 794.
- Davies A. W. a. Moore T. The elimination of vitamin A from the livers of rats previously given massive doses of vitamin A concentrate. *Biochem. J.*, 1935, 29, 147.
- Decio R., Alamanni V. Il Passaggio transplacentare delle vitamine A, E, D₂ somministrate alla madre per via venosa. *Minerva ginecol.*, 1956, 8, 381; Il passaggio transplacentare della vitamina A. *Ormoni e vitamine*. 1956, 10, 303.

- Deuel H. J., Cox R. P., Alfin-Slater R. B., Ershoff B. H. Comparative effects of DPPD and other antioxidants on hypervitaminosis A. *Feder Proc.*, 1956, 15, 548.
- Dienst C. M., Glees u. Bebbler H. Zur Kontrolle des Vitamin A-Haushaltes. *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 1054.
- Dienst C. u. Bebbler H. Der Vitamin A und β -carotin-spiegel des Blutes im Alter bei Hypertonie und Apoplexie. *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 298.
- Dietel H. und Siegert P. Vitamin A und Schwangerschaft. *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 78.
- Dikshit P. K., Ranganathan S. Studies in carotene metabolism in mammals. Part I. Experiments with goats. *Ind. J. Med. Res.*, 1955, 43, 481; Part II. Experiments with albino rats. *Tam же*, 1955, 43, 489.
- Dowling J. E., Wald G. Vitamin A deficiency and night blindness. *Proc. Nation. Acad. Sci. USA*, 1958, 44, 648.
- Drasnin R., Krause R. F. Vitamin A-choline interrelationship. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1957, 95, 574.
- Drigalski W. Ueber Carotin—Vitamin A im Menschlichen Körper. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1938, 3, 37.
- Drummond J. C., Bell M. and Palmer E. T. Observation on the absorption of carotene and vitamin A. *Brit. Med. J.*, 1935, 1, 1208.
- Drummond J. C. and MacWalter R. J. The fate of carotene injected into the circulation of the rat. *J. Physiol. (англ.)*, 1935, 83, 236.
- Drummond J. C., Gilding H. P. a. MacWalter R. J. The fate of carotene introduced into the circulation. *J. Physiol. (англ.)*, 1934, 82, 75.
- Dsiewiatkowski D. D., Vitamin A and endochondral ossification in the rat as indicated by the use of sulfur-35 and phosphorus—32. *J. Exptl. Med.*, 1954, 100, 11.
- Dye M., Bateman J., Porter T. Protein and vitamin A utilization. The effects of the level of protein in the diet on the utilization of vitamin A. *J. Nutrit.*, 1945, 29, 341.
- Dyer F. J., Key K. M. a. Coward K. H. Influence of solvent on Vitamin A activity of carotene and Cod-liver oil. *Biochem. J.*, 1934, 28, 875.
- Ebbing F. Changes in the sebaceous glands and epidermis during the oestrous cycle of the albino rat. *J. Endocrinol.*, 1954, 10, 147.
- Eden E. a. Moore T. Vitamin A in the kidney of the rat. *Biochem. J.*, 1951, 49, 77.
- Eden E. a. Sellers K. C. Hydrolysis and esterification of vitamin A during absorption. *Biochem. J.*, 1950, 46, 261.
- Eden E. a. Sellers K. C. The absorption of vitamin A in ruminants and rats. *Biochem. J.*, 1949, 44, 264.
- Eckelen (v) M., Emmerie A., Wolf L. K. Über die Diagnostik der Hypovitaminosen A und C durch die Bestimmung dieser Vitamine im Blut. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1937, 6, 150.
- Ehregut W. Akuter benigner Hydrocephalus durch hyper-vitaminosis A (Syndrom Marie—Seé) bei Keratomalacie. *Z. Kinderheilkunde*, 1955, 77, 468.
- Elliot J. S. Vitamin A and urolithiasis. *Calif. Med.*, 1954, 80, 462.
- Ellison J. B. a. Moore T. The vitamin A reserves of the human infant and child in health and disease. *Biochem. J.*, 1937, 31, 165.
- Emerique L. Activité de la glycerophosphatase dans les tissus des animaux carencés en vitamin A. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 1372.
- Emerique L. Variation de la composition chimiques du rat blanc au cours de l'avitaminose A. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 612.
- Engel H. P., Schennetten T. Bewirkt Vitamin A Überdosierung oder Vitamin A-Mangel Veränderungen am Herz-gefäßsystem? (Tierexperimentelle Untersuchungen). *Ztschr. ges. inner. Med.*, 1956, 11, 769.

- Ercoli G., Grixoni F. Vitamin A and energy metabolism. Effect of massive doses and of continued administration of vitamin A on energy balance of normal subjects. *Acta vitaminol. (итал.)*, 1950, 4, 241. Реф. из *Nutrit. Abst. a. Rev.*, 1951, 21, № 2601.
- Eriksen B. a Hoygaard A. Die Absorption von Carotin bei Menschen. *Klin. Wschr.*, 1941, 20, 200.
- Ernster L., Zetterström R. a. Lindberg O. Vitamin A as a component in the mechanism of aerobic energy transport. *Exp. Cell. Res.*, 1950, 1, 494.
- Ershoff B. H., Hernandez H. J., Muckenthaler J. M. Potentiating effects of materials of plant and animal origin on symptoms of hypervitaminosis A in the rat. *J. Nutrit.*, 1957, 62, 527.
- Ershoff B. H., Greenberg S. M. Effects of a transient vitamin A deficiency on survival following X-irradiation. *Exptl. Med. a. Surg.*, 1953, 11, 46.
- Ershoff B. H. Effects on vitamin A malnutrition on resistance to stress. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1952, 79, 580.
- Ershoff B. H. Effect of prolonged exposure to cold on the vitamin A requirement of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 74, 586.
- Ershoff B. H. a. Greenberg S. M. Effects of a transient vitamin A deficiency on subsequent resistance to cold. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 604.
- Erwin E. S., Varnell T. R., Page H. M. Relationship of vitamin A and carotene to bovine serum proteins. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1959, 100, 373.
- Escarras A., Paillas J. Sur la production d'une hypervitaminose A locale. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1938, 129, 312.
- Esch G. J. The toxicity on the antioxidants propylloctyl- and dodecylgallate. *Voeding*, 1955, 16, 683.
- Euler H. und Schmidt G. Einfluss des Carotins (Vitamin A) auf den Puringehalt wachsender normaler und pathologischer Gewebe. *Ztschr. physiol. Chem.*, 1934, 223, 215.
- Euler H. V. Die biochemischen und physiologischen Wirkungen von Carotin und Vitamin A. *Ergebn. der Physiologie*, 1932, 34, 360.
- Ezickson N., Feldman J. B. Signs of vitamin A deficiency in the eye correlated with urinary lithiasis. *J. A. M. A.*, 1937, 197, 1706.
- Fasold H. u. Heidemann E. Über die Gelbfärbung der Milchthyreopri-
ver Ziegen. *Ztschr. ges. exp. Med.*, 1933, 92, 53.
- Fell H. B., Mellanby E. Effects of hypervitaminosis A on foetal mouse bones cultivated in vitro. Preliminary communication. *Brit. M. J.*, 1950, 11, 5351; The effect of hypervitaminosis A on embryonic limb bones cultivated in vitro. *J. Physiol.*, 1952, 116, 320.
- Fell H. B., Mellanby E., Pels S. R. Influence of excess vitamin A on the sulfate metabolism of chick ectoderm grown in vitro. *Brit. med. J.*, 1954, 4888, 661; Influence of excess vitamin A on the sulfate metabolism of bone rudiments grown in vitro. *J. Physiol.*, 1956, 134, 179.
- Fell H. B. The effect of excess vitamin A on the differentiation of chick ectoderm in culture. *J. Embryol. and Exptl. Morphol.*, 1953, 1, 287. The effect of excess vitamin A on cultures of embryonic skin explanted at different stage of differentiation. *Proc. Roy. Soc. (B)*, 1957, 146, 242.
- Fell H. B. Effects of excess vitamin A on organized tissues cultivated in vitro. *Brit. Med. Bull.*, 1950, 12, 35; The effect of hormones and vitamin A on organ cultures. *An. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 58, 1183.
- Ferrini O., Gambaro G. G. Studi sull'equilibrio idro-salino plasmatico-tissurale contenuto in acqua e sali del plasma e dei tessuti diratti trattati con vitamin A. *Arch. «E. Maragliano» patol e clin.*, 1954, 9, 1091; Реферативный журнал «Химия — Биологическая химия», 1956, 11332.
- Fierst S. M., Feldman S. M., Solomon N., Langsam A. An evaluation of the isotopic iodotriolein method: its correlation with vitamin A absorption. *Gastroenterology*, 1958, 35, 381.

- Fingerland A. Ein Fall von A Avitaminose beim Erwachsenen. Zbl. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., 1957, 96, 58.
- Finkbeiner H., Mex A. Zur Frage der Abhängigkeit des Vitamin A-spiegels von Menstruationscyclus der Frau. Arch. Gynäk., 1957, 188, 546.
- Fisher L. R., Kon S. K. Vitamin A in the invertebrates. Biol. Rev., 1959, 34, 1.
- Flesch P. Studies on mode of action of vitamin A. J. Investigation Dermat., 1953, 21, 421.
- Flesch P., Goldstone S. B. Local depilatory action of unsaturated compounds: effect of human sebum on hair growth. J. Investigation Dermat., 1952, 18, 267.
- Flesch P. Inhibition of keratin formation with unsaturated compounds. The effect of human sebum on hair growth. J. Investigation. Dermat., 1952, 19, 361.
- Frank H. M. Beitrage zur Haematologie der A-avitaminose. Mschr. Kinderheilk., 1934, 60, 350.
- Frank H. M. Zur Frage der Resistenzverminderung gegen Infektion bei der A-avitaminose. Med. Klin., 1935, 1, 486.
- Eraps G. S. Effect of bulk, casein and fat in the ration on the utilization of carotene by white rats. Arch. Biochem., 1946, 10, 484.
- Frazier C. N., Hu C. K. a. Chu F. T. Variations in cutaneous manifestation of vitamin A deficiency from infancy to puberty. Arch. dermat. Syph., 1943, 48, 1.
- Fridericia L. S., Holm E. Experimental contribution to the study of the relation between night blindness and malnutrition: Influence of deficiency of fat soluble A-vitamin in the diet on the visual purple in the eyes of rat. Am. J. Physiol., 1925, 63, 79.
- Frisch C., Willheim R. Ueber Beeinflussung der Muskelglykolyse durch Carotin. Biochem. Ztschr., 1934, 272, 332.
- Fujita A., Kawaguchi T., Kimura K. Absorption of carotene in man. J. Vitaminol. (япон.), 1957, 3, 223.
- Gaehdgens G. Carotin und Vitamin A in der Fetalen Leber und im Fruchtwasser. Klin. Wschr., 1937a, 16, 1073.
- Gaehdgens G. Der Gehalt der Placenta an Carotin und Vitamin A. Klin. Wschr., 1937b, 16, 1075.
- Gaehdgens G. Ueber die Ausscheidung von Vitamin A in der Gravidität. Klin. Wschr., 1937, 16, 52.
- Ganguly J. Intracellular distribution of vitamin A esterase activity in rat liver. Arch. Biochem. a. Biophys., 1954, 52, 186.
- Ganguly J., Krinsky N. J., Mehl J. W. a. Deuel H. J. Studies of the distribution of vitamin A as ester and alcohol and of carotenoids in plasma proteins of several species. Arch. Bioch. a. Biophys., 1952, 38, 275.
- Ganguly J., Deuel H. J. Comparison of distribution of carotenoid component in tissue of several species. Feder. Proc., 1951, 10, 383.
- Garbe K. Die Veränderungen des Nukleinsäurestoffwechsels der Vitamin A-freien Ratten unter besonderer Berücksichtigung der analytischen Methoden. Inaugural Dissertation. München, 1957.
- Gellhorn E., Dunn J. O. The influence of lack of vitamin A in the diet on the phagocytosis promoting. J. Nutrit., 1936, 13, 317.
- Gerber A., Raab A. P., Sobel A. E. Vitamin A poisoning in adults with description of a case. Am. J. Med., 1954, 16, 729.
- Getz H. R., Hildebrand G., Finn M., Wis M. Vitamin A deficiency in normal and tuberculous persons. J. A. M. A., 1939, 112, 1308.
- Gillum H. L., Morgan A. F., Sailer F. Nutritional status of the aging. V. Vitamin A and carotene J. Nutrit., 1955, 55, 655.
- Giroud A., Martinet M. Hypovitaminose et hypervitaminose A chez le jeune et chez l'embryon. Etudes néo-natales, 1956, 5, 55.
- Glover J. a. Redfearn E. R. The mechanism of the transformation of β -carotene into vitamin A in vivo. Biochem. J., 1954, 58, Proc. XIV.

- Glover J., Goodwin T. W. a. Morton R. A. Studies in Vitamin A.
6. Conversion in vivo of vitamin aldehyde (retinene) to vitamin A.
Biochem. J., 1948, 43, 109.
- Glover J., Goodwin T. W. a. Morton R. A. Studies in vitamin A.
8. Conversion of β -carotene into vitamin A in the intestine of the rat.
Biochem. J., 1948, 43, 512.
- Glover R. A. a. Morton R. A. The administration, storage and metabolism of vitamin A. Biochem. J., 1948, 43, Proc. XII.
- Glover J., Goodwin T. W. a. Morton R. A. Studies in vitamin A.
2. The relationship between blood vitamin A levels and liver stores in rat. Biochem. J., 1947, 41, 97.
- Goerner A. Effect of dibenzanthracene on vitamin A and total lipid of mitochondria. J. Biol. Chem., 1938, 122, 529.
- Goodwin T. W. (Гудвин Т.). The comparative biochemistry of the carotenoids, 1952. Перевод с англ. Сравнительная биохимия каротиноидов. ИЛ, М., 1954.
- Goodwin T. W. Vitamin A-active Substances. Brit. J. Nutrit., 1951, 5, 94.
- Gounelle H., Marnay C., Cheroux R., Raoul I. Absorption intestinale du rétinène et sa transformation rapide en vitamin A chez l'homme. Compt. rend. Soc. Biol., 1952, 146, 523.
- Gounelle H., Bonfils S. Absence d'action hypotensive de l'acetate de vitamin A cristallisé. Compt. rend. Soc. Biol., 1948, 142, 882.
- Gray E., Hickman K. C. D., Brown E. F. The state of vitamin A in the liver of the rat after feeding various form of the vitamin. J. Nutrit., 1940, 19, 39.
- Grangaud R., Vignais P., Massonet R., Moatt J. P. Biosynthèse de la vitamin A chez *Gambusia holbrocki* grd. Compt. rend. Acad. Sci., 1956, 243, 1170.
- Grangaud R., Massonet R. Recherches sur la biogenese de la vitamin A de poissons. I. L'astaxanthine, provitamine A pour *Gambusia Hoolbroocki* grd. Arch. Sci. physiol., 1955, 9, 245.
- Grangaud R., Massonet R. Activité antixérophtalmique des esters de l'astaxanthine. Compt. rend. Soc. Biol., 1954, 148, 1392.
- Grangaud R., Massonet R. Etude des propriétés vitaminique des l'huile de crevette (*Penacus foliaculous*). Effects sur le rat blanc carencé en vitamin A. Bull. Soc. Chim. Biol., 1949, 31, 231.
- Grant A., O'Hara P. B. The rachitogenic effect of vitamin A. N. Z. J. Sci. a. Technol., 1957, 38, 548.
- Greaves J. D. a. Schmidt C. L. A. On the absorption and utilization of carotene and vitamin A in choledochocolonostomized vitamin A deficient rat. Am. J. Physiol., 1935, 111, 492.
- Greaves J. D. a. Schmidt C. L. A. The utilization of catonene by jaundiced and phosphorus treated vitamin A deficient rat. Am. J. Physiol., 1935a, 111, 502.
- Green B., Lowe J. S., Morton R. A. Vitamin A deficiency in the rat with and without added dietary cholesterol. Biochem. J., 1957, 67, 223.
- Green B., Lowe J. S. a. Morton R. A. The effect of vitamin A deficiency on the cholesterol of the plasma and liver of the rat. Biochem. J., 1955, 61, 447.
- Green H. N. Fat metabolism in vitamin A deficiency: blood serum esterase. Biochem. J., 1934, 28, 16.
- Gribetz D. a. Canof A. Chylous ascites in infancy with report of a case with vitamin A absorption studies. Pediatrics, 1951, 7, 632.
- Griesemer R. D., Frazier C., Blank I. H. Nutritional influences on the physiology of the skin: observations on the metabolism of vitamin A. Medecine, 1953, 32, 293.
- Grollman A. a. Harrison T. R. Reduction of blood pressure of hypertensive rats by administration of certain marine oils. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1943, 52, 162.

- Gruschwitz E. Zur peroralen Vitamin A-Belastung. Ernährungsfor-
schung, 1957, 2, 34.
- Guerrant N. B., Thompson R. Q. Soya lecithin and vitamin A utili-
zation. J. Nutrit., 1952, 46, 377.
- Guerrant N. B., Dutcher R. A. a. Chornock F. The influence of
exercise on the growing rat in the presence and absence of vitamin. A.
J. Nutrit., 1939, 17, 473.
- Guggenheim K. The biological value of carotene from various sources
and the effect of vitamin E on the utilization of carotene and of vita-
min A. Biochem. J., 1944, 38, 260.
- Guilbert H. R., Howell C. E., Hart G. H. Minimum vitamin A and
carotene requirements of mammalian species. J. Nutrit., 1940, 19, 91.
- Gutheil H. A-Vitamin—Bilanz bei Keratomalacie von Säuglingen. Arch.
Kinderheilk., 1956, 152, 148.
- Haig Ch. a. Patek A. J. Vitamin A deficiency in Laennec's cirrhosis. The
relative significance of the plasma vitamin A and carotenoid levels and
the dark adaptation time. J. Clin. Invest., 1942, 21, 309.
- Haig Ch. a. Post J. Vitamin A concentration in rat liver during recovery
from CCl₄ cirrhosis. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1941, 58, 710.
- Hamre C. J. Dilatation of bile ducts and intrahepatic lesion with obstructi-
ve jaundice in rats fed diet deficient in vitamin A. Amer. J. Med. Sci.,
1950, 220, 188.
- Harris P. L., Ames S. R. a. Brinkman J. H. Biochemical studies on
vitamin A. IX. Biopotency of Neo-vitamin A in the rat. J. Amer. Chem.
Soc., 1951, 73, 1252.
- Harris L. J., Innes J. R. M. a. Griffith A. S. On the pathogenesis of
avitaminosis A. Vitamin A as the antikeratinising factor. Lancet, 1932, 2,
614.
- Hart de Ruyter T., Rosenthal O. Primär-effekte, Sekundär-effekte
und unspezifische Effekte bei der experimentellen A-Avitaminose der
Ratten. Ztschr. Vitaminforsch., 1936, 5, 169.
- Hart E. R., Miller W. S., McCollum E. V. Further studies on the
nutritive deficiencies of wheat and grain mixtures and the pathological
conditions produced in swine by their use. J. Biol. Chem., 1916, 25,
239.
- Hays R. L., Kendall K. A. The beneficial effect of progesteron of preg-
nancy in the vitamin A—deficient rabbit. J. Nutrit., 1956, 59, 337.
- Heimer C. B., Maslow H. L. a. Sobel A. E. Influence of thyroid on
utilization of vitamin A. J. Nutrit., 1949, 38, 345.
- Hekking A. M. W. Clinical observations on the vitamin A requirement,
with special reference to its significance in tuberculosis. MD Thesis
Univ. Utrecht. Peř. Nutrit. Abstr. a. Rev., 1946, 16, 187.
- Hemming F. W., Pennock J. F., Morton R. A. Intracellular distri-
bution of SA and SC. Biochem. J., 1958, 68, Proc. 29.
- Herb S. F., Riemenschneider R. W., Kaunitz H. a. Sla-
netz C. A. Nature of the «vitamin A-like factor» in lard. J. Nutrit.,
1953, 51, 393.
- Herfort K. L'influence de la vitamin A sur la sécrétion externe du
pancreas. Acta Med. Scand., 1938, 96, 425.
- Herrin R. C. Gastric emptying time and acidity in avitaminosis A in
dogs. Amer. J. Digest. Dis., 1940, 7, 164.
- Herrin R. C. Influence of vitamin A upon urea clearance in the rat,
Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1939, 42, 695; The influence of vita-
min A upon urea and inulin clearance in the dog. Amer. J. Physiol.,
1939a, 125, 786; The influence of vitamin A upon urea clearance in the
human subject. J. Clin. Investigation, 1940, 19, 489.
- Herisset A. Influence du carotène sur les reactions catalysées in vitro
par quelques déhydrases. Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, 36, 809.
- Heymann W. Absorption of carotene. Amer. J. Dis Child. 1936, 51, 273.

- Hickman K. C. D., Kaley M. W. and Harris Ph. L. Covitamin studies. I. The sparing action of natural tocopherol concentrates on vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1944, 152, 303.
- Hickman K. C. D., Kaley M. W. and Harris Ph. L. Covitamin studies. The sparing equivalence of the tocopherols and mode of action. *J. Biol. Chem.*, 1944a, 152, 321.
- High E. G. Influence of aureomycin, penicillin and vitamin B₁₂ on metabolism of carotene and vitamin A in rat. *Feder. Proc.*, 1955, 14, 437.
- High E. G., Wilson S. S. Effects of vitamin B₁₂ on the utilization of carotene and vitamin A by the rat. *J. Nutrit.*, 1953, 50, 203.
- High E. C., Woods L. A., Wilson S. Effects of some alkyl hydroquinones of the utilization of carotene by the rat. *J. Biol. Chem.*, 1952, 195, 787.
- High E. G. and Day H. G. Fate of lycopene in the rat and its effects on the utilization of carotene and vitamin A. *J. Nutrit.*, 1952, 48, 369.
- Higgins Ch. C. Production and solution of urinary calculi. *J. A. M. A.*, 1935, 104, 1296.
- Hillman R., Rosner M. C. Effects of exercise on blood (plasma) concentrations of vitamin A, carotene and tocopherols. *J. Nutrit.*, 1958, 64, 605.
- Hillman R. W., Becker N. H. Absorption of ingested vitamin A. *Gastroenterology*, 1957, 32, 738.
- Hillman R. W. Hypervitaminosis A, experimental induction in the human subject. *Amer. J. Clin. Nutrit.*, 1956, 4, 603.
- Hillman R., Nerb D., Hertz H. The blood plasma Vitamin A (carotin) ratio and tocopherol concentration in relation to the metabolic rate. *Amer. J. Digestl. Diseases*, 1955, 22, 128.
- Hirt A. und Wimmer. Luminiscenzmikroskopische Untersuchungen am lebenden Tier und Vitaminen. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 123.
- Högler F. Parenterale Carotinzufuhr und Vitamin A-stoffwechsel. Eine Leberfunktionsprüfung. *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 25.
- Holm E. Demonstration of hemeralopia in rats nourished on food devoid of fat soluble A-vitamin. *Amer. J. Physiol.*, 1925, 73, 79.
- Horton P., Murril W., Curtis A. Vitamin A and carotene: The determination of vitamin A in the blood and liver as an index of vitamin A nutrition of the rat. *J. Clin. Investigation*, 1941, 20, 387.
- Horvat A., Maver H. The role of vitamin A in the occurrence of goitre on the Island KRK, Yugoslavia. *J. Nutrit.*, 1958, 66, 189.
- Howe E. L. The in vitro destruction of carotene by water extracts of minced rat stomach in the presence of methyl linolate. *Science*, 1943, 98, 433.
- Hubbard R. Retinene isomerase. *Feder. Proc.*, 1955, 14, 229.
- Hubbard R., Wald G. Cis-trans isomers of vitamin A and retinene in the rhodopsin system. *J. Gener. Physiol.*, 1952, 36, 269.
- Hume E. M. and Krebs H. A. Vitamin A requirement of human adults. An experimental study of vitamin A deprivation in man. A report of the vitamin A sub-committee of the accessory food factors committee (compiled by E. M. Hume and H. A. Krebs), Medical research council. Special report series N. 264, London, 1949.
- Hunter R. F. The conversion of carotene into vitamin A. *Nature*, 1946, 158, 257.
- Jacobs A. L., Leitner Z. A., Moore T., Sharman I. M., Vitamin A in rheumatic fever. *J. Clin. Nutrit.*, 1954, 7, 155.
- Jacobi J. a. Pomp. Zur Behandlung der Hyperthyreosen mit Vitamin A und Vitamin B₁. *Klin. Wschr.*, 1938, 17, 873.
- James W. H. a. Hollinger M. The utilization of carotene. II. From sweat potatoes by young human adults. *J. Nutrit.*, 1954, 54, 65.
- James W. H. a. Elgindi J. M. The utilization of carotene. I. As affected by certain proteins in the diet of growing albino rats. *J. Nutrit.*, 1953, 51, 97.

- James W. H. a. Elgindi J. M. Effects of strenuous physical activity on blood vitamin A and carotene in young man. *Science*, 1953, 118, 629.
- Jeglinski H. Zur Frage des Antagonismus der Vitamine A und C und ihr Verhalten im Speichel und Magensaft. *Vitamine und Hormone*, 1943, 4, 394.
- Jensen J. L., Hickman K. C. D. a. Harris P. L. Effect of tocopherols and soybean phosphatides on utilization of carotene. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1943, 54, 7, 294.
- Jewell H. A., Taube H., Nicholls M. E., Lehman R. A. Action of vitamin A on the skin following intracutaneous injection. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1957, 96, 162.
- Johns R., Hoch H. a. Marrack J. R. Metabolism of vitamin A in diseases of the kidneys. *Biochem. J.*, 1947, 41, Proc. LIII.
- Johnson R. M. a. Baumann C. A. The effect of thyroid on the conversion of caroten into vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1947, 171, 513.
- Johnson R. M., Baumann C. A. Studies on the role of kidney in vitamin A metabolism. *Feder. Proc.*, 1947, 6, 265.
- Jonsson G., Obel A. L. u. Sjöberg K. Scorbut als Sekundärerscheinung bei A-Avitaminose. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1944, 15, 115.
- Josephs H. W. Studies in vitamin A. Relation of vitamin A and carotene to serum lipids. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1939, 65, 112.
- Josephs H. W. Hypervitaminosis A and carotinemia. *Am. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 33.
- Joyet-Laverange Ph. La vitamin A dans la cellule. *Protoplasma*, 1937, 28, 131.
- Joung G., Wald G. Mobilization of vitamin A by sympathico-adrenal system. *Am. J. Physiol.*, 1940, 131, 210.
- Jusatz H. I. Das synergistische und antagonistische Verhalten der Vitamine in organismus. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1934, 3.
- Jusatz H. I. Der Einfluss der Vitamin auf den Immunisatzzustand des tierischen Organismus. I. Mitteilung. Die fettlöslichen Vitamine A and D. *Ztschr. Immunit. Forsch.*, 1936, 88, 472.
- Jancso N. u. Jansco H. Fluoreszenzmikroskopische Beobachtung der reversiblen Vitamin A Bildung in der Netzhaut während des Sehaktes. *Bioch. Ztschr.*, 1936, 287, 289.
- Ingelfinger F. J., Moss R. E., Helm J. R. The effect of atropine upon the absorption of vitamin A. *J. Clin. Investigation*, 1943, 22, 699.
- Irving J. T., Richards M. B. Early lesions of vitamin A deficiency, *J. Physiol.*, 1938, 94, 307; The influence of graded doses of vitamin A upon pathological changes in the central nervous system of the rat with suggestion for a prophylactic assay of the vitamin. *Biochem. J.*, 1940, 34, 198; The protective action of vitamin A upon various tissues in the avitaminotic rat and the sensitivity of the tissues to vitamin deficiency, *Brit. J. Nutrit.*, 1956, 10, 7.
- Isler O., Zeller P. Total syntheses of carotenoids. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1957, 15, 33.
- Kagan B. M. Vitamin A in health and disease. Current research on vitamins in trophology—Nutrition symposium series N. 7. The national vitamin foundation incorporated, 1953, 31.
- Kahn R. H. Effect of locally applied vitamin A and estrogen on the rat vagina. *Amer. J. Anat.*, 1954, 95, 309.
- Kaneda K. The carotenoid content of colostrum. *J. Vitaminol.* (япон.), 1956, 2, 177.
- Kanter A. Beeinflussung der A-hypervitaminose junger Ratten durch He-
feverabreichung. *Klin. Wschr.*, 1934, 13, 1157.
- Kantiengar N. L., Morton R. A. Formation of cholesta-3:5-dien-7-one in rats. *Biochem. J.*, 1955, 60, 28.

- Kan z a k i H. Влияние витамина А на обмен фосфора в печени. Витамин, Vitamins, 1959, 18, 76 (япон.). Реферативный журнал «Химия — Биологическая химия», 1960, 9, 38, N. 11990.
- Karrer P., Eugster C. H. Das biologische Verhalten des dl- α -Carotins. Helv. chim. acta, 1955, 38, 1066.
- Karrer P. u. Jucker E. Carotinoide. Elsevier Publish. Comp. Amsterdam, 1950.
- Kaser M. M., Hussey K. V., Ellis S. The absorption of vitamin A in dogs following cholecystonephrostomy. J. Nutrit., 1958, 66, 35.
- Kaunitz H. a. Slanetz C. A. (with Johnson R. E.). An unknown factor with vitamin A activity distilled from lard. J. Nutrit., 1950, 42, 375.
- Keith M. H., Mitchell H. H. The effect of exercise on vitamin A requirement. Amer. J. Physiol. 1923, 65, 128.
- Kelly B. a. Day H. G. Thiouracil and the conversion of carotene to vitamin A in the rat. J. Biol. Chem., 1948, 175, 863.
- Kemmer A. R., Fraps G. S. a. De Mottier J. Effect of xanthophylls, chlorophylls, sulfasuzidine and tocopherol on the utilization of carotene by rats. Arch. Biochem., 1947, 12, 135.
- Kern H., Meissner O., Spies R. Die Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen mit Vitamin A und E. Wien. med. Wschr., 1958, 8, 178.
- Keys A., Broz ěk J., Henschel A., Michelson O., Taylor H. L. Biologie of human starvation Minneapolis, 1950, vol. 11.
- Kimble M. S. a. Gordon E. S. The importance of riboflavin and the ascorbic acid in the utilization of vitamin A. J. Biol. Chem., 1939, 128, Proc. XL.
- King J. D. Abnormalities in the gingival and subgingival tissues due to diets deficient in vitamin A and carotene. Brit. Dent. J., 1940, 68, 249.
- Kirk E. a. Chieffi M. Vitamin studies in middle aged and old individuals. I. The vitamin A, total carotene and $\alpha + \beta$ carotene concentration in plasma. J. Nutrit., 1948, 36, 315.
- Kirschman C., MacVicar R. Utilization of intravenously administered carotene by ileectomized sheep. Feder. Proc., 1955, 14, 439.
- Kleiber M. Dietary deficiencies and energy metabolism. Nutrit. Abstr. and Rev., 1945, 15, 207.
- Kleigler J., Gugenheim L., Henig E. Цит. по П. Ф. Здродовскому. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., Медгиз, 1950.
- Klosterman E. W., Bolin D. W., Light M. E., Dinusson W. E. Relationship between inorganic phosphorus and vitamin A in the rat and sheep. Science, 1952, 116, 665.
- Knudson A. G., Rothman P. E. Hypervitaminosis A (A review with a discussion of vitamin A). Amer. J. Dis. Childr., 1953, 85, 316.
- Koehn C. J. Relative biological activity of β -carotene and vitamin A. Arch. of Biochem., 1948, 17, 337.
- Kolah, Radhakrishna-Rao M. V. Vitamin A and essential fatty acids in the production of cutaneous lesions in rats. Current Sci., 1953, 22, 207.
- Kon S. K., McGillivray W. A., Thompson S. Y. Metabolism of carotene and vitamin A given by mouth or vein in oily solution or aqueous dispersion to calves, rabbits and rats. Brit. J. Nutrit., 1955, 9, 244.
- Kon S. K. a. Thompson S. Y. Site of conversion of carotene to vitamin A. Brit. J. Nutrit., 1951, 5, 114.
- Kowalevski K., Henrotin E. Synthèse de la vitamine A par le foie après injection porte de carotène chez le chien. Acta gastro-enterol. belg., 1950, 13, 864.
- Koyanagi T., Odagiri S. Studies on the effect of vitamins in the animal under the cold. Part 1. Effect of cold stress on growth and the vitamin A content of the kidney of rats. Bull. agric. chem. Soc. (Japan), 1957, 21, 207.

- Krause R. F., Sanders P. L. Metabolism of C^{14} labelled beta-carotene in rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1957, 95, 549.
- Krause R. F., Sanders P. L. The uptake of C^{14} by vitamin A in rats. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1956, 62, 506.
- Krause R. F. a. Sanders P. L. The distribution of vitamin A in cells of normal and pathologic human livers. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1956, 4, 68.
- Krause R. F. Provitamin A activity of beta-carotene free nonsaponifiable material from alfalfa. *Federat. Proc.* 1956, 15, 293.
- Krause R. F., Coover M. D., Powell L. T. Conversion of C^{14} carotene to a nonsaponifiable substance or substances in the rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1954, 85, 317.
- Krause R. F., Powell L. T. The in vitro hydrolysis and esterification of vitamin A. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1953, 44, 57.
- Krause R. G. a. Alberghini C. The hydrolysis of vitamin A ester. *Arch. Biochem.*, 1950, 25, 396.
- Krause R. F. a. Pierce H. B. Y. The extrahepatic conversion of carotene to vitamin A. *Arch. Biochem.*, 1948, 19, 145.
- Krause R. F. a. Pierce H. B. Blood levels and absorption of vitamin A in children with Keratosis follicularis. *J. Nutrit.*, 1947, 33, 633.
- Krauss W., Grund H. Zum Mechanismus des Farbensehens über Vitamin A-Aldehyd. I. Ueber verschiedene Polarisationszustände des Vitamin A₁ Aldehydes. *Vitamine und Hormone*, 1956, 7, 26.
- Kreula M. S. Absorption of carotene from carrots in man and the use of the quantitative chromic oxide in the absorption experiments. *Biochem. J.*, 1947, 41, 269.
- Krinsky N. J., Cornwell D. G., Onkey J. L. The transport of vitamin A and caroteneoids in human plasma. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1958, 73, 233.
- Krinsky N. I. a. Ganguly J. Intracellular distribution of vitamin A ester und vitamin A alcohol in rat liver. *J. Biol. Chem.*, 1953, 202, 227.
- Krishnamurthy S., Seshadri Sastry P., Ganguly J. Studies on vitamin A esterase. Part II. The hydrolysis of natural vitamin A ester within the living animal. *Indian J. Med. Res.*, 1957, 45, 391.
- Krishnamurthy S. a. Ganguly J. Effect of blocking the reticulo-endothelial system on the storage of vitamin A ester and alcohol in the liver of the rat. *Nature*, 1956, 177, 575.
- Kübler W. Studien am Säugling zur Resorption von Carotin aus Möhren. *Internat. Z. Vitaminforsch.*, 1959, 29, 339.
- Kübler W. Latente A-Hypovitaminose bei Künstlich genährten Säuglingen. *Mnschr. Kinderheilkunde*, 1958, 106, 281.
- Lamming G. E., Salisbury G. W., Haus R. L., Kendall K. A. The effect incipient vitamin A deficiency on reproduction in the rabbit. I. Decidua, ova and fertilization; II. Embryonic and fetal development. *J. Nutrit.*, 1954, 52, 217, 227.
- Lamming G. E., Woollam D. H. M., Millen J. W. Hydrocephalus in young rabbits associated with maternal vitamin A deficiency. *Brit. J. Nutrit.*, 1954, 8, 363.
- Langnof H., Schenke W. Der Einfluss von Vitamin A auf die Strahlentoleranz der mit LD₁₀₀ bestrahlten Mäuse. *Dtsch. Gesundheitswesen.*, 1957, 12, 803.
- Lasch F. Über den Vitamin A spiegel im Blute bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.*, 1938, 17, 1107.
- Lasch F. Vitamin A Stoffwechsel und Leber bei experimenteller Phosphorvergiftung. *Klin. Wschr.*, 1935, 14, 1070.
- Lasch F. Ueber die Wirkung von Vitamin A auf das Serumholesterin beim Menschen. *Klin. Wschr.*, 1934, 13, 1534.

snitzki J. The
20 methylcholantr
J. Cancer, 1955, a
Lathbury K. C. a
gical effect of ca
Laughland D. H.
genates. *Arch. B*
Laurence P. A.,
the human men
Lawrie N. R., M
min A in urine
Lease J. G., Lea
parative physio
a. Clin. Med.,
Lease E. J., Le
biological valu
Lease E. J., Le
vitamin A by
Legerton C. V
tamin A tole
enterology, 1
Leitner Z. A.
comment ab
Lemley J., B
storage of v
Le Page G. A
Chem., 194
Lewis J. M.,
preparation
Lewis J. M.,
absorption
ption of v
Lewis J. M.
Comparat
paration
Lewis J. M.
requirem
to conce
J. Nutri
Lewis J.
of vitan
ge. Pro
Lindqui
Lipsett
functio
Liu C. H.
tent i
Loewer
in mi
Loran
secti
Gast
Lowe
tami
Lowe
cing
Lowe
in

- Lasnitzki J. The influence of A-hypervitaminosis on the effect of 20 methylcholantrene on mouse prostate glands grown in vitro. *Brit. J. Cancer*, 1955, 9, 434.
- Lathbury K. C. a. Greenwood G. W. Influence of solvent on biological effect of carotene and vitamin A. *Biochem. J.*, 1934, 28, 1665.
- Laughland D. H. The hydrolysis of vitamin A esters by rat liver homogenates. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1958, 73, 95.
- Laurence P. A., Sobel A. E. Changes in serum vitamin A level during the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinology*, 1953, 13, 1192.
- Lawrie N. R., Moore T. a. Rajogopal K. R. The excretion of vitamin A in urine. *Biochem. J.*, 1941, 35, 825.
- Lease J. G., Lease E. J., Steenbock H., Baumann C. A. The comparative physiologic value of injected carotene and vitamin A. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 1942, 27, 502.
- Lease E. J., Lease J. G., Steenbock H. a. Baumann C. A. The biological value of carotene in various fats. *J. Nutrit.*, 1939, 17, 91.
- Lease E. J., Lease J. G., Weber J., Steenbock H. Destruction of vitamin A by rancid fats. *J. Nutrit.*, 1938, 16, 571.
- Legerton C. W., Texter C. E., Ruffin J. M. Observations on the vitamin A tolerance curve as an index of the degree absorption. *Gastroenterology*, 1953, 23, 477.
- Leitner Z. A. a. Ford E. B. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris with comment about genetics. *Brit. J. dermat.*, 1947, 59, 407.
- Lemley J., Brown R. A., Bird O. D., Emmet A. D. Absorption and storage of vitamin A in the liver of the rat. *J. Nutrit.*, 1947, 33, 53.
- Le Page G. A., Pett L. Absorption experiments with vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1941, 141, 747.
- Lewis J. M., Cohlman S. Q. Comparative toxicity of aqueous and oily preparation of vitamin A. *Pediatrics*, 1952, 9, 589.
- Lewis J. M., Cohlman S. Q. a. Messina A. Further observation on absorption of vitamin A. Influence of particle size of vehicle on absorption of vitamin A. *Pediatrics*, 1950, 5, 425.
- Lewis J. M., Bodansky O., Birmingham J. a. Cohlman S. Q. Comparative absorption, excretion and storage of oily and aqueous preparation of vitamin A. *J. Pediatr.*, 1947, 31, 496.
- Lewis J. M., Bodansky O., Falk K. G. a. McGuire. Vitamin A requirements in the rat, the relation of vitamin A intake to growth and to concentration of vitamin A in the blood plasma, liver and retine. *J. Nutrit.*, 1942, 23, 351.
- Lewis J. M., Bodansky O., Falk K. G., McGuire G. Relationship of vitamin A blood level in the rat to vitamin A intake and liver storage. *Proc. Soc. Expt. Biol. a. Med.*, 1941, 46, 248.
- Lindquist T. Studien über das Vitamin A beim Menschen. 1938, Uppsala.
- Lipsett M. B., Winzler R. J. Effect of vitamin A deficiency on thyroid function studies with radioactive iodine. *Endocrinology*, 1947, 41, 494.
- Liu C. H., Ashton G. C., Hays V. W., Catron D. V. Vitamin A content in the regenerating liver of rats. *Amer. J. Physiol.*, 1958, 193, 439.
- Loewenthal A. Effect of vitamin A deficiency on skin and hair growth in mice. *J. Morphol.*, 1956, 98, 275.
- Loran M. R., Althausen T. L., Irvine E., Effects of minimal resection of the small intestine of absorption of vitamin A in the rat. *Gastroenterology*, 1956, 31, 717.
- Lowe J. S., Morton R. A. Some aspects of vitamin A metabolism. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1956, 14, 97.
- Lowe J. S., Morton R. A. Studies in vitamin A. 26. The vitamin A replacing effect of lard. *Biochem. J.*, 1953, 55, 681.
- Lowe J. S., Morton R. A., Harris R. Aspects of vitamin A deficiency in rats. *Nature*, 1953, 172, 716.

- Ludwig K. Vitamin A Mangel und Überdosierung und ihre Beziehungen zum Gehalt an alkalischer Phosphatase der Epiphysenfuge. Internat. Z. Vitaminforsch., 1953, 25, 98.
- McCance R. A., Widdowson E. M. Studies of undernutrition. Sp. Rep. med. Res. coun., 1951, N. 275.
- McGillivray W. A. Vitamin A and assessment of present knowledge. J. N. Z. Inst. Chem., 1958, 22, 159.
- McGillivray W. A., Worker N. A. The effect of tocopherol on the utilisation of intravenously administered carotene. N. Z. J. Agric. Res., 1958, 1, 273.
- McGillivray W. A., Thompson S. Y. a. Worker N. A. Further studies on the metabolism by rats of intravenously administered aqueous dispersions of carotenoid pigments. Brit. J. Nutrit., 1956, 10, 126.
- McGillivray W. A. The apparent intestinal synthesis of carotene by sheep. Brit. J. Nutrit., 1951, 5, 223.
- McGugan W. A., Laughland D. H. The vitamin A esterase activity of rat liver homogenates. Arch. Biochem. a. Biophys., 1952, 32, 428.
- McIntosh D. G., Moore T., Keay D. M., Cook R. P. The relations of folliculosis to vitamin A and ascorbic acid. Biochem. J., 1946, 40, Proc. 1.
- Malmberg N. Some histologic organic changes after cod-liver oil medication. Acta Paediatrica, 1928, 8, 364.
- Mapson L. W. a. Walker S. E. The synthesis of ascorbic acid in the rat deprived of vitamin A with and without addition of chloretone. Brit. J. Nutrit., 1948, 2, 1.
- Marie J. et Sée G. Acute hypervitaminosis A of the infant. Amer. J. Dis. Childr., 1954, 87, 731; Hydrocephalie aigue bénigne du nourrisson après d'une dose massive, unique de vitamines A et D. (Accident d'hypervitaminose A aigue) Semaine hôp. Paris, 1951, 27, 1744.
- Mason K. E. Effects of vitamin A deficiency in human beings. В кн. The vitamins, Под ред. W. H. Sebrell a. R. S. Harris. Ac. Pr. Inc. Publ. (N. Y.), 1954, v. 1, 137—163.
- Mattson F. H. The site of conversion of carotene to vitamin A. J. Biol. Chem., 1948, 176, 1467.
- May C. D. a. Lowe C. U. Absorption of orally administered emulsified lipid in normal children and in children with steatorrhea. J. Clin. Investigation, 1948, 27, 226.
- Mayer J., Truant A. P. Effects of administration of testosterone on vitamin A deficient rats. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1949, 72, 436.
- Mayer J., Krehl W. A. The relation of diet composition and vitamin C to vitamin A deficiency. J. Nutrit., 1948, 35, 523.
- Mayfield H. L. a. Roehm R. R. The influence of ascorbic acid and the source of the B vitamins on the utilization of carotene. J. Nutrit., 1956, 58, 203.
- Mellanby E. The effect of vitamin A and D, and toxamins on bone et the nervous system. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1950.
- Mellanby E. Skeletal changes affecting nervous system produced in young dogs by diets deficient in vitamin A. J. Physiol., 1941, 99, 467.
- Mellanby E. Experimental production of deafness in young animals by diet. J. Physiol., 1938, 94, 380.
- Mellanby M. The influence of diet on the structure of the teeth. Physiol. Rev., 1928, 8, 545.
- Mendeloff A. I. The effect of eating upon absorption of vitamin A. J. Labor. a. Clin. Med., 1953, 42, 924.
- Mervin L., Morton R. A. Minor unsaponifiable constituents of normal and diseased human kidneys. Biochem. J., 1958, 68, Proc. 26.
- Meunier P. и др. Influence de la vitamine A sur la détoxication du brobomène par l'organisme du rat en voie croissance. Bull. Soc. Chim. Biol., 1950, 32, 50.

- Meunier P., Ferrando R., Jouanneteau J. et Thomas G. Influence de la vitamin A sur la détoxication de benzoate de sodium par l'organisme du rat. *Compt. rend. Ac. Sci.*, 1949, 228, 1254.
- Meunier P. et Ferrando R. Activité biologique di «chromogène a 560 mμ» obtenu l'oxydation permanganique de l'axérophthol. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1939, 31, 227.
- Meyer K., Steigman F., Popper H. a. Walters W. Influence of hepatic function on metabolism of vitamin A. *Arch. Surgery*, 1943, 47, 26.
- Meyer K. A., Popper H., Steigmann F., Walters W. H., Zevin S. Comparison of vitamin A of liver biopsy specimens with plasma vitamin A in man. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1942, 49, 589.
- Migicovsky B. B. Inhibition of cholesterol formation by rat liver homogenates. *Canad. J. Biochem. a. Physiol.*, 1956, 33, 135.
- Millard E. B., McCann W. S. Effect of vitamin A₂ on the red and blue threshold of fully dark adapted vision. *J. Appl. Physiol.*, 1949, 1, 807.
- Milas N. A. Vitamin A and carotenes. II Chemistry and industrial preparations. Из кн.: The vitamins. Под ред. W. H. Sebrell a. R. S. Harris. Acad. Press Inc. Publishers (N. Y.), 1954.
- Millen J. W. a. Woollam D. H. M. Effect of vitamin B complex on the teratogenic activity of hypervitaminosis A. *Nature*, 1958, 182, 940.
- Millen J. W., Woollam D. H. M. Insulin-Cortisone relationship in experimental teratogenesis. *Nature*, 1958, 181, 418.
- Mitchell H. H., Erdman M. Diet and altitude (Nutrition and climatic stress, 1951, 96—151). См. сборник «Вопросы авиационной медицины», ИЛ, М., 1954, 173—220.
- Monaghan B. R. The effect of dietary deficiencies on phospholipid metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1932, 98, 21.
- Montagna W. Penetration and local effect of vitamin A on the skin of the guinea pig. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1954, 86, 668.
- Montero Rodriguez A. Revision de conjunto de la hidrocefalia aguda provocada par la administracion de vitamina A a dosis masivas en los lactantes (A proposito de 100 cases). *Acta pediat. espanola*, 1957, 15, 92, реф. *Nutrit., Abstr. a. Rev.*, 1958, 28, № 1172.
- Moore L. A. Vitamin A ascorbic acid and spinal fluid pressure relationship in the young bovine. *J. Nutrit.*, 1946, 31, 229.
- Moore L. A., Sykes J. F. Cerebrospinal fluid pressure and vitamin A deficiency. *Am. J. Physiol.*, 1940, 130, 684.
- Moore T. Vitamin A. Elsevier publishing Company, 1957.
- Moore T. a. Sharman I. M. Vitamin A levels in health and disease. *Brit. J. Nutrit.*, 1951, 5, 119.
- Moore T. The interrelation of vitamins. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1945, 3, 1 (Пер. в сб.: Биохимия и физиология витаминов. ИЛ, М., в. 2).
- Moore T. The vitamin A reserve of the adult human being in health and disease. *Biochem. J.*, 1937, 31, 155.
- Moore T. Vitamin A and carotene. The distribution of vitamin A and carotene in the body of the rat. *Biochem. J.*, 1931, 25, 275.
- Morton R. A., Wilson G. M., Lowe J. S., Leat W. M. F. Nature and properties of SA (Uniquinone). *Biochem. J.*, 1958, 68, Proc. 16.
- Morton R. A., Goodwin T. W. Carotenoids und Vitamin A. *Brit. Med. Bull.*, 1956, 12, 37.
- Morton R. A. Vitamins A and Vision. *Brit. J. Nutrit.*, 1951, 5, 100.
- Moult F. H. Histopatology of rat skin in avitaminosis A. *Arch. Derm. a. Syph.*, 1943, 47, 768.
- Mouriquand G., Rollet J., Edel V., Chighizola K. Sur la phase inapparente de l'hypervitaminose A. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 1955, 149, 1985.

- Muelder K. D., Kelly E. The effect of the level of fat in the diet upon utilization of vitamin A. *J. Nutrit.*, 1942, 23, 335.
- Müller G. L., Suzman M. M. The cholesterol and vitamin A content of the liver in man. A study of one hundred and six livers obtained at autopsy. *Arch. intern. med.*, 1934, 54, 465.
- Murphy W., Horton P., Leiberman E., Newburgh L. Vitamin A and carotene: vitamin A and carotene metabolism in diabetic and normal individuals. *J. Clin. Investigation*, 1941, 20, 395.
- Насу. О влиянии стимуляции симпатического центра холодом и хлорпромазина на обмен витамина А у кроликов. *Витамин (Vitamins) (японск)*, 1955, 9, 242. Реферативный журнал «Химия — Биологическая химия», 1957, 11, 30, № 11910.
- Nogueira A. Sobre um novo teste diagnostico da carência vitaminica A. *Arg. brasie. Nutricao*, 1950, 7, 301, *Ref. Nutrit, Abstr. a. Rev.*, 1952, 22, N. 1149.
- Natvig H. Die Bedeutung der Vitamine für die Resistenz des Organismus gegen bakterielle Infektionen. Oslo, 1941.
- Nerurkar M. K., Sahasrabudhe M. B. Metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen in hypercitaminosis A in young rats. *Biochem. J.*, 1956, 63, 344.
- Neuweiler W. Karotin und Vitamin A Resorption aus der Plazenta. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1943, 13, 275.
- Neuweiler W. Der Vitamin A und Carotingehalt der Frauenmilch. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1935, 4, 259.
- Nieman C., Klein-Obbink H. J. The biochemistry and pathology of hypervitaminosis A. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1954, 12, 69.
- Nieser K. H. Eine biochemische Wirkung des Vitamins A. *Naturwissenschaften*, 1955, 42, 392.
- Olcott H. S. a. McCann D. G. Carotenase. The transformation of carotene to vitamin A in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1931, 94, 185.
- Olcovich H. S., Mattill H. A. The unsaponifiable lipids of lettuce. *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, 105.
- Otto H. u. Kiwi J. Die Beeinflussung der Trachealepithelregeneration durch Vitamin A und ihre Bedeutung für die Grippepneumonie. *Klin. Wschr.*, 1959, 37, 203.
- Page H. M., Erwin E. S., Nelms G. E. Effect of heat and solar radiation on vitamin A utilization by the bovine animal. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 917.
- Panos T. C., Finerty J. C. Increased susceptibility to vitamin A toxicity in rats fed a fat free diet. *Feder. Proc.*, 1953, 12, 399.
- Parinaud M. L'héméralopie et les fonctions du pourpre visuel. *Comp. rend. Acad. de Sci.*, 1881, 93, 286.
- Patek A. J. a. Haig G. The occurrence of abnormal dark adaptation and its relation to vitamin A metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Investigation*, 1939, 18, 609.
- Patton W., Sutton, Youmans J. The relation of dark adaptation (determined by the Hecht Adaptometer) to blood carotene and blood vitamin A levels. *J. Clin. Investigation*, 1941, 20, 463.
- Patzelt K. u. Schairer E. Luminiscenz mikroskopische Untersuchungen über die Resorption des Vitamins A (Vogan) und die Umwandlung des Carotins in Vitamin A bei Vitamin A frei ernährten Ratten. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 1251.
- Paul H. E. a. Paul M. F. The relation of vitamin A intake to length of life, growth, tooth structure and eye condition. *J. Nutrit.*, 1946, 31, 67.
- Peck S. M., Glick A. W., Sobotka H. a. Chargin L. Vitamin A studies in cases of keratosis follicularis (Darier's disease). *Arch. Dermat. a. Syph.*, 1943, 48, 17.
- Peirce A. W. Carotene and Vitamin A in human fat. *Med. J. Australia*, 1954, I, 589.

- pickup J. D. Hypervitaminosis A. Arch. Disease Childhood, 1956, 31, 229.
- Pies R. u. Wendt H. Die dunkeladaptation bei gesunden, richtig ernährten Menschen. Klin. Wschr., 1940, 19, 419.
- Popper H. Distribution of vitamin A in tissue as visualized by fluorescence microscopy. Physiol. Rev., 1944, 24, 205.
- Popper H. a. Chinn H. Changes of vitamin A distribution in cholin deficiency. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1942, 49, 202.
- Popper H. a. Greenberg R. Visualization of vitamin A in rat organ by fluorescence microscopy. Arch. Pathol., 1941, 32, 11.
- Popper H., Steigmann F. a. Dyneiwick H. A. Difference in intestinal absorbtion between vitamin A alcohol and ester. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1950, 73, 188.
- Popper H., Steigmann F. a. Dyniewicz H. A. Distribution of vitamin A in experimental liver damage. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1942, 50, 266.
- Popper H., Steigmann F., Dubin A., Dyneiwick H. A. a. Hesser F. P. Significance of vitamin A alcohol and ester partitioning under normal and pathologic circumstances. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1948, 68, 676.
- Popper H. and Steigmann F. The clinical significance of the plasma vitamin A level. J. A. M. A., 1943, 123, 1108.
- Popper H., Volk B. W. Intestinal absorption of vitamin A aqueous and oily menstrum. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1948, 68, 562.
- Popper H. a. Volk B. Absorption of vitamin A in the rat. Arch. Pathol., 1944, 38, 71.
- Quick A. J. a. Stefanini M. Experimentally induced changes in prothrombin level of blood: relation of vitamin K deficiency to intensity of dicumarol action to effect of excess vitamin A with simplified method for vitamin K assay. J. Biol. Chem., 1948, 175, 945.
- Radhakrishna Rao M. V. Studies on vitamin A deficiency. I. Xerophthalmia and trigeminal nerve degeneration. Indian J. Med., Res., 1936, 29, 439.
- Rafsky H. A., Newman B. a. Jolliffe N. The carotene and vitamin A levels in the aged. Gastroenterology, 1947, 8, 612.
- Rahalkar A. D., Nerurkar M. K., Sahasrabudhe M. B. Influence of hypervitaminosis A on the alkaline phosphatase levels in various organ young rats. Ind. J. Med., Sci., 1956, 10, 716.
- Ralli E., Bauman E., Roberts L. The plasma levels of vitamin A after the ingestion of standart doses: Studies in normal subjects and patients with cirrhosis of the liver. J. Clin. Investigation, 1941, 20, 709.
- Ralli E., Papper E., Paley K. a. Bauman E. Vitamin A and carotene content of human liver in normal and in diseased subjects. Arch. Int. Med., 1941, 68, 102.
- Ralli E. P. and Waterhouse A. Blood cholesterol in dogs on vitamin A deficient diet. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1933, 30, 519.
- Ramalingaswami V., Sinclair H. M. The relation of vitamin A and of essential fatty acids to follicular hyperkeratosis. Brit. J. Dermat., 1953, 65, 21.
- Randoin L., Hugot D. et Causeret J. Influence du mode et du rythme d'administration du carotene sur la reprise de croissance du rat carencé en vitamine A. Compt. rend. Soc. Biol., 1951, 145, 68.
- Randoin L. et Queuille S. L'évolution de l'avitaminose A peut-elle être influencée par la nature et les proportions des protides du régime de base. Compt. rend. Acad. Sci., 1934, 198, 1942.
- Rea J. L. a. Drumond J. C. On the formation of vitamin A from carotene in the animal organism. Ztschr., Vitaminforsch., 1932, 1, 177.
- Reichel H., Bleichert A. Der Einfluss von Vitamin A auf die Zapfenadaptation des Menschen. Klin. Wschr., 1958, 36, 225.

- Reifman A. G., Hallman L. F. a. Deuel H. J. The effect of concentration on the absorption of vitamin A. *J. Nutrit.*, 1943, 26, 33.
- Reiss F., Campbell R. M. The effect of topical application of vitamin A with special reference to the senile skin. *Dermatologia*, 1954, 108, 121.
- Remington R. E., Harris P. L., Smith C. L. Relationship between vitamin A and iodine metabolism in rat. *J. Nutrit.*, 1942, 24, 597.
- Riechert W., Weber W. Experimentelle Untersuchungen über Vitamin A Speicherung. *Ärzt. Forsch.*, 1957, 12, 1/1—1/8.
- Rigdon R. H. Pathologic lesions in the nervous system of the duck fed a ration deficient in vitamin A. *Arch. Pathol.*, 1952, 53, 239.
- Rind H. Die Keratosereaktion des kindlichen Vaginalepithels als Zeichen eines Vitamin A Mangels. *Arch. Kinderheilkunde*, 1955, 150, 42.
- Robertson W. a. Cross V. Collagen formation in vitamin A deficient rats. *J. Nutrit.*, 1954, 54, 81.
- Robeson C. D. a. Baxter J. C. Neovitamin A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 136.
- Rodahl K. Hypervitaminosis A in the rat. *J. Nutrit.*, 1950, 41, 399.
- Rodahl K. a. Moore T. The vitamin A content and toxicity of bear and seal liver. *Biochem. J.*, 1943, 37, 166.
- Rodahl K. Hypervitaminosis A in the rat. *J. Nutrit.*, 1950, 41, 399.
- Rose H. W., Schmidt J. Factors affecting dark-adaptation. *J. Aviat. Med.*, 1947, 18, 218.
- Rosenberg A., Sobel A. E. In vitro conversion of carotene to vitamin A in the isolated small intestine of the rat. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1953, 44, 320.
- Rosenberg A., Sobel A. E. In vitro conversion of carotene to vitamin A in alloxan diabetes. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1953, 44, 326.
- Rosenzweig E. La vernix caseosa — dépôt de la vitamine A. *Gynaecologia*, 1953, 136, 369.
- Rothman S. Physiology and biochemistry of the skin. *Univ. Chic. Pr.*, 1954, 329.
- Rousseau I. E., Eaton H. D., Teichman R. и др. Effect of some antioxidants on the utilization of carotene by Holstein calves. *J. Dairy Sci.*, 1956, 39, 1671.
- Rubin S. H., Elmer de Ritter. Vitamin A requirement of animal species. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1954, 12, 102.
- Ruedi L. Actions of vitamin A on the human and animal ear. *Acta otolaryngol.*, 1954, 44, 502.
- Ruffin J. M., Wise B. The value of plasma vitamin A determination in the differential diagnosis of jaundice. A preliminary report. *Gastroenterology*, 1945, 4, 466.
- Ruedi L. Actions of vitamin A on the human and animal ear. *Acta otolaryngol.*, 1954, 44, 502.
- Rush B., Truscott B. L. Influence of age, strain, castration and estrogen upon hepatic stores of vitamin A in mouse. *Endocrinology*, 1951, 49, 461.
- Sabella J. D., Bern H. A., Kahn H. Effect of locally applied Vitamin A and estrogen on rat epidermis. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1951, 76, 499.
- Sadhu D. P. a. Truscott B. L. Hypervitaminosis A and distribution of body iodine. *Endocrinology*, 1948, 43, 120.
- Samaras S. C., Hingerty D. Carotene conversion in rats: role of reticulo-endothelial system. *Amer. J. Physiol.*, 1949, 159, 588.
- Schairer E. u. Patzelt K. Untersuchungen über den Vitamin A-Stoffwechsel des Auges von Laboratoriumstieren mit Hilfe des Lumineszenz Mikroskopes. *Virchow's Archiv*, 1940, 307, 124.
- Scherman H. C. a. Trupp H. I. Long-term experiments at or near the optimum level of intake of Vitamin A. *J. Nutrit.*, 1949, 37, 467.

- Scherman H. Relative gastro-intestinal stability of carotene and vitamin A and protective effect of xanthophyll. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1947, 65, 207.
- Schneider E. u. Widman E. Der Carotin und Vitamin A- Spiegel im menschlichen Serum. *Klin. Wschr.*, 1935, 14, 670.
- Serfaty A., Oliverreau M. Avitaminose A, thyroide, hypophyse et croissance ponderale chez le rat blanc male. *J. Physiol. Paris*, 1955, 47, 829.
- Seshadri Sastry P., Krishnamurthy S., Ganguly J. Studies on vitamin A esterase. Part I. The general properties and possible specificity of the rat liver enzyme. *Indian. J. Med. Res.*, 1957, 45, 263.
- Sexton E. L., Mehl J. W. a. Deuel J. R. Studies on carotenoid metabolism VI. The relative provitamin A activity of carotene when introduced orally and parenterally in the rat. *J. Nutrit.*, 1946, 31, 299.
- Shantz E. M. a. Brinkman J. Biological activity of pure Vitamin A. *J. Biol. Chem.*, 1950, 183, 467.
- Sheard C., Wagener H. P., Brunsting L. A. Disturbance of visual adaptation and their clinical significance. *Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, 1944, 19, 525.
- Shibley G. S., Spies T. D. The effect of vitamin A on the common cold. *J. A. M. A.*, 1934, 103, 2021.
- Slanetz Ch. A. a. Scharf A. The effect of phosphatides on utilization of vitamin A and carotene. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1943, 53, 17.
- Smith M. E. The effect of vitamin A deficiency on the concentration of the blood lipids of albino rats. *J. Nutrit.*, 1934, 8, 675.
- Sobel A. E. Rosenberg A., Adelson H. In vivo conversion of carotene to vitamin A in alloxan diabetes. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1953, 44, 176.
- Sobel A. E. The problem of the absorption and the transportation of fat soluble vitamins. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1952, 10, 47.
- Sobel A. E., Sherman M., Lichtbau J., Snow S., Kramer B. Comparison of vitamin A liver storage following administration of vitamin A in oily and aqueous media. *J. Nutrit.*, 1948, 35, 225.
- Sobotka H., Kann S., Winternitz W. Fluoremetric analysis of vitamin A ester. *J. Biol. Chem.*, 1944, 152, 635.
- Stannus H. S. Vitamin A and the skin. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1945, 38, 337.
- Steffens L. E., Bair H. L., Sheard C. Dark adaptation and dietary deficiency in vitamin A. *Amer. J. Ophthalm.*, 1940, 23, 1325.
- Stepp W., Kühnau J., Schröder H. Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. F. Enke Verlag. Stuttgart, 1939.
- Sullivan M. a. Evans V. J. Nutritional dermatoses in the rat. VIII. Vitamin A deficiency. *J. Nutrit.*, 1943, 25, 319.
- Sulzberger M. B., Lazar M. P. Hypervitaminosis A. Report of a case in an adult. *J. A. M. A.*, 1951, 146, 788.
- Sumner R. J. Lipid oxidase studies. The relation between carotene oxidation and the enzymic peroxidation of unsaturated fats. *J. Biol. Chem.*, 1942, 146, 215.
- Sumner R. J. a. Dounce A. L. Carotene oxidase. *Enzymologie*, 1939, 7, 130.
- Sure B., De Witt J. B. The oxygen uptake of tissues in vitamin deficiencies. *J. Biol. Chem.*, 1938, 126, 287.
- Sweet L. K., K'Ang H. J. Clinical and anatomic study of avitaminosis A among the chinese. *Amer. J. Dis. Child*, 1935, 50, 699.
- Swick R. W., Baumann C. A. Effects of certain tocopherols and other antioxidants on the utilization of β -carotene for vitamin A storage. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1952, 36, 120.
- Takai T., Mino M., Kishi S. The clinical significance of free and esterified vitamin A of blood plasma. *J. Vitaminol.* (япон.), 1957, 3, 13.

- Taylor R. D., Concoran A. C., Page J. H., Schrader J. C. a. Young W. C. Effects of large doses of vitamin A Concentrate in normal and hypertensive patients. *Am. J. med. Sc.* 1943, 206, 659.
- Thiele W. u. Hartkopf W. Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf den vitamin A Haushalt. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 1010.
- Thiele W. u. Guzinski P. Sympathisches Nervensystem und Vitamin A Haushalt. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 345.
- Thiele W. Ueber die Vitamin A-Speicherung im Fieber. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 325.
- Thiele W. u. Klodwig U. Vitamin A Ausscheidung im Urin und Reticulo-Endotheliales System. *Klin. Wschr.*, 1939, 18, 821.
- Tiele W. u. Nemitz K. Zur Frage nach der Ursache der Vitamin A-Ausscheidung im Urin. *Klin. Wschr.*, 1939, 95.
- Tiele W. u. Scedorf S. Leber und Vitamin A Ausscheidung in Urin. *Klin. Wschr.*, 1939, 18, 91.
- Thompson S. Y., Braude R., Coates M. E. и др. Further studies of the conversion of β -carotene to vitamin A in the intestine. *Brit. J. Nutrit.*, 1950, 4, 398.
- Thompson S. Y., Ganguly J., Kon S. K. The conversion of β -carotene to vitamin A in the intestine. *Brit. J. Nutrit.* 1949, 3, 50.
- Terroine T. Les interrelation vitaminique de l'acide ascorbique. *Ann. nutr. et aliment.*, 1955, 9, 361.
- Toenes D. Ueber die Korrelation von Vitaminen A und D. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1935, 61, 2079.
- Tomarelli R. M., Charney J., Bernhart F. W. Utilization of intramuscularly injected carotene. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1946, 63, 108.
- Tschirren B. Die Schutzwirkung von Vitamin A bei der Streptomycin und Neomycinvergiftung des Gehörorgans. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 1414.
- Uddström M. A-vitamin und Luftwegsinfektion. *Acta Med. Scand.* 1939, 102, 214.
- Ungley C. C. Some deficiency of nutrition and their relation to disease. *Lancet*, 1938, 16, 875.
- Uotila U. u. Simola P. E. Ueber die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem Reticuloendothelialen System. *Virch. Archiv.*, 1938, 301, 523.
- Vedder E. B. a. Rosenberg Ch. Concerning the toxicity of vitamin A. *J. Nutrit.*, 1938, 16, 57.
- Virtanen A. I., Kreula M. The absorption of carotene from carrots by man. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1941, 270, 141.
- Wagner K. H. Die experimentelle Avitaminose A beim Menschen. *Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem.*, 1940, 264, 153.
- Wald G. Biochemical System. В кн.: The vitaminis. Под ред. W. H. Sebrell, R. S. Harris. Acad. Press. Inc. Publishers (N. Y.), 1954, 59—86.
- Wald G. The biochemistry of vision. *An. Rev. of Biochem.*, 1953, 22, 497.
- Wald G. The interconversion of the retinenes and vitamin A in vitro. *Biochemica and Biophysica Acta*, 1950, 4, 25. Перевод в сборнике Биохимия и физиология витаминов. ИЛ, М., 1953, 6.
- Wald G., Brouha L., Johnson R. E. Experimental human vitamin A deficiency and the ability to perform muscular exercise. *Amer. J. Physiol.*, 1942, 137, 551.
- Wald G., Carroll W. R. a. Sciarra D. The human excretion of carotenoids and vitamin A. *Science*, 1941, 94, 95.
- Wald G. a. Steven O. An experiment in human vitamin A deficiency. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 648.
- Wang P., Glass H. L., Goldenberg L. и др. Serum vitamin A and corotene levels in children with rheumatic fever. *Amer. J. Dis. Childr.*, 1954, 87, 659.

- Walker S. E., Eyllenburg E. a. Moore T. The action of vitamin K in hypervitaminosis A. *Biochem. J.*, 1947, 41, 575.
- Warkany J. Production of congenital malformations by dietary measures. Experiments in mammals. *J. A. M. A.*, 1958, 168, 2020.
- Week E. F. a. Sevigne F. J. Vitamin A utilization studies: utilization of vitamin A alcohol, vitamin A acetate and vitamin A natural esters by humans. *J. Nutrit.*, 1950, 40, 563.
- Weitzel G., Schön H., Gey F., Buddecke E. Fettlösliche Vitamine und Atherosklerose. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1956, 304, 247.
- Wendt H. und Schröder H. Antagonismus der Vitamine A und C. *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1935, 4, 206.
- Wendt H. Hypercholesterinämie und Vitamin A. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1936, 62, 1213.
- Wendt H. u. König D. Vitamin A und reticuloendotheliales system der Leber. *Klin. Wschr.*, 1937, 16, 1253.
- Wendt H. Untersuchungen über die Ausscheidung von Vitamin A im Stuhl des Menschen. Ein Beitrag für die Regulation des Vitamin A Stoffwechsels. *Klin. Wschr.*, 1937, 1175.
- Wendt H. Schilddrüse und Vitamin A. *Medizin. Kl.* 1936, 1, 27.
- Wenger J., Kirsner J. B., Palmer W. L. Blood carotene in steatorrhea and the malabsorptive syndromes. *Amer. J. Med.*, 1957, 22, 373.
- Wetzler-Ligetti C., Willheim R. Ueber Beeinflussung glykolytischenvorgänge durch Carotin. *Biochem. Ztschr.*, 1932, 254, 364.
- Weslaw W., Wronski B., Wroblewski A. a. Wroblewski B. Symptomatologie und Verlauf der A-Hypervitaminose bei Ratten infolge enteraler, subcutaner und percutaner Darreichung von Vitamin A-Konzentraten. I. Mitteilung Perorale und subcutane Verabreichung des Vitamin A. *Klin. Wschr.*, 1938, 17, 777. II. Mitteilung Percutane Verabreichung des Vitamin A. *Klin. Wschr.*, 1938, 17, 879.
- Wiese C. E., Mehl J. W. a. Deuel H. J. Studies on carotenoid metabolism IX. Conversion of carotene to vitamin A in the hypothyroid rat. *J. Biol. Chem.*, 1948, 175, 21.
- Williams R. J. The significance of the vitamin content of tissues. *Vitamins and Hormones* (N. Y.), 1943, I, 229. Перевод в сборнике Биохимия и физиология витаминов. ИЛ, М., 1950, 2.
- Willstaedt H. Beitrag zur Kenntnis der biologischen Umwandlung des Carotins in vitamin A. *Enzymologia*, 1937, 3, 228.
- Wilson J. G., Roth C. B., Warkany J. An analysis of the syndrome of malformation induced by maternal vitamin A deficiency, affects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Amer. J. Anat.*, 1953, 92, 189.
- Wolbach S. B., Bessey O. A. Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiol. Rev.*, 1942, 22, 223.
- Wolbach S. B., Bessey O. A. Vitamin A deficiency and the nervous system. *Arch. Pathol.*, 1941, 32, 689.
- Wolbach S. B., Howe P. R. Tissue change following deprivation of fat soluble A-vitamin, *J. Exptl. Med.*, 1925, 42, 753; Epithelial repair in recovery from vitamin A deficiency. An experimental study. *J. Exptl. Med.*, 1933, 57, 511.
- Wolf G., Wagle S. R., van Dyke R., Johnson B. C. The function of vitamin A in metabolism. II. Vitamin A and adrenocortical hormones. *J. Biol. Chem.*, 1958, 230, 979.
- Wolf G., Kahn S. G., Johnson B. C. Metabolism studies with radioactive Vitamin A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 1208.
- Wolf G., Kahn S. G. and Johnson B. C. Metabolism of vitamin A-2-C¹⁴ in the rat. *Feder Proc.*, 1955, 14, 306.
- Wollam D. H. M., Millen J. W. Influence of 4-Methyl-2-thiouracil on the teratogenic activity of hypervitaminosis A. *Nature*, 1958, 181, 992.

- Woolam D. H. M., Millen J. W. Effect of cortisone on the incidence of cleft-palate induced by experimental hypervitaminosis A. Brit. Med. J., 1957, 5038, 197.
- Woolam D. H. M., Millen J. W. The relationship between hypovitaminosis A and the cerebrospinal fluid pressure in the chick: an experimental study. Brit. J. Nutrit., 1956, 10, 35.
- Worden A. H., Bunyan J., Davies A. W., Waterhouse C. E. The urinary excretion of vitamin A by the dog. Biochem., 1955, 59, 527.
- Worker N. A. Site of conversion of carotene into vitamin A in the rat: further studies of aqueous dispersions administered intravenously. Brit. J. Nutrit., 1957, 11, 44.
- Worker N. A. The effect of complete hepatectomy on the utilization by rats and rabbits of intravenously administered aqueous dispersions of carotene. Brit. J. Nutrit., 1956, 10, 169.
- Worker N. A. The effect of the thyroid on the conversion of the intravenously administered aqueous dispersions of carotene to vitamin A in the rat. J. Nutrit., 1956, 60, 447.
- Zbinden G., Studer A. Tierexperimentelle Untersuchungen über die chronische Verträglichkeit von β -Carotin, Lycopin, 7,7'-Dihydro- β -carotin und Bixin. Lebensmittel. Untersuch. u. Forsch., 1958, 108, 113.
- Zechmeister L. a. Petracek F. J. On the structure of the deoxyluteins. Arch. Biochem. a. Biophys., 1958, 61, 243.
- Zechmeister L. Stereoisomeric provitamins A. Vitamins a. Hormones (N. Y.), 1949, 7, 57.
- Zimmerman H. M. Lesions of the nervous system in vitamin deficiency. J. Exptl. Med., 1933, 57, 215.
- Zaffke K. H. Hemeralopie als Symptom bei Thyreotoxikosen und Lebererkrankungen. Arch. Klin. Med., 1939, 183, 433.
-

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А-авитаминоз 146

- влияние аскорбиновой кислоты 149
- — пищи 148
- высшая нервная деятельность 165
- глистная инвазия 170
- давление спинномозговой жидкости 163
- изменения железистого эпителия 153
 - — кожи 152
 - — костей 158, 159, 160
 - — крови 158
 - — лимфоидной ткани 158
 - — мочевыводящих путей 157
 - — нервной системы 161, 162
 - — — — — давление спинномозговой жидкости 163
 - — органов дыхания 154
 - — органа зрения 153
 - — — — — конъюнктивы 153
 - — — — — сетчатки 153
 - — — — — слуха 155
 - — печени 155
 - — пищеварительного аппарата 155
 - — поджелудочной железы 156
 - — почек 156
 - — хронаксии 165
 - — эндокринных желез 157
 - — эпителиальной ткани 149
 - — — — — кератинизация 151, 152
 - — — — — метаплазия 150, 152
 - — эпителия выводных протоков желез 153
 - мышечная хронаксия 164
 - нервная трофика 164
 - образование камней желчных путей 156
 - — — мочевыводящих путей 157
 - органы половой системы 165
 - — — — — семенники 165, 166
 - — — — — яичники 165, 166
 - потеря обоняния 154
 - процесс эмбриогенеза 166, 167
 - — пороки сердечно-сосудистой системы 167

А-авитаминоз, процесс эмбриогенеза, уродства 167

- снижение реактивности организма 169
- содержание антител в сыворотке крови 169
- сопротивляемость к инфекции 168
- течение экспериментального туберкулеза 170
- у крыс, изменения органов 168
- экспериментальный, проявления 146
 - — человека 174
 - — — изменение веса тела 175
 - — — — — крови 175
 - — — — — нарушение темновой адаптации 174, 176, 177
 - — — условия эксперимента 175, 176, 177
- А-витаминная недостаточность, изменения роговицы 188, 189
 - — — — — кожи 191
 - — — — — конъюнктивы 188
 - — у человека 171
 - — — — — вторичная (эндогенная) форма 171, 172
 - — — — — диагностика 197
 - — — — — биомикроскопия роговицы 201
 - — — — — исследование влажных мазков 200
 - — — — — исследование поля зрения 207
 - — — — — — темновой адаптации 206
 - — — — — — конъюнктивы 197
 - — — — — — определение витамина А в крови 201
 - — у человека, диагностика, осадок мочи 199
 - — — — — оценка методов диагностики А-витаминной недостаточности 208
 - — — — — исследование ректальных соскобов 200

А-витаминная недостаточность у человека, изменения слизистых оболочек 197
 — — — — рта 198
 — — — — электроретинограммы 207
 — — — — изменения органа зрения см. Орган зрения при А-витаминной недостаточности
 — — — — клинические проявления 172
 — — — — заболевания дыхательных путей 172
 — — — — изменения желудочно-кишечного тракта 173
 — — — — поля зрения 177
 — — — — гемералопия см. Куриная слепота
 — — — — понижение слуха 177
 — — — — особенности у грудных детей 173, 174
 — — — — первичная форма 171
 А-витаминный фактор лярда 30
 А-гипервитаминоз, изменения костей 160, 162
 Адаптация темновая, значение рибофлавина 184
 — — — — изменяющие факторы 180, 181 182
 — — — — исследования 179, 180
 — — — — при беременности 187
 — — — — заболеваниях внутренних органов 185
 — — — — туберкулезе 186
 Адаптометры 179
 α-каротин 10, 14, 15
 Аксерофтен 23
 Ангидровитамин А 24
 Антиметаболиты витамина А 32
 Анти tireоидные вещества и превращение каротина в витамин А 71
 Астаксантин 17
 Ацетат витамина А 19
 β-каротин 9, 14, 15, 84, 126
 — производные его 16
 — провитаминная активность 60
 Беременность, потребность в витамине А 138
 — при недостатке витамина А 167
 — содержание витамина А в крови 49
 Биологическая ценность каротина 85
 Бляшки Бито 189, 190
 Болезнь Дарье 230
 Витамин А 18
 — антигистаминные свойства 228
 — взаимодействие с витаминами группы В 127

Витамин А, взаимодействие с витамином С 128
 — — — — витамином D 130
 — — — — витамином Е 131
 — — — — витамином К 131
 — влияние на зачатки конечностей 217
 — — — — культуры тканей 217
 — — — — обмен нуклеиновых кислот 103
 — — — — основной 111
 — — — — серы 218
 — — — — углеводов 111
 — — — — энзиматические процессы 100
 — воднорастворимые препараты 227
 — всасывание в кишечнике 77
 Витамин А, всасывание в кишечнике, влияние состава пищи 80
 — — — — — функционального состояния желудочно-кишечного тракта 82
 — — — — — ферментов поджелудочной железы 83
 — — — — воднодисперсных препаратов 81
 — — — — — участие желчных кислот 78
 — — — — — эмульгированных препаратов 81
 — — — — — выделение с калом 96
 — — — — — мочой 95
 — — — — — при некоторых заболеваниях 95
 — — — — — драже 227
 — — — — — и обмен минеральный 112
 — — — — — холестерина 105
 — — — — — при атеросклерозе 107
 — — — — — синтез гормона надпочечников 107
 — — — — — изменение активности 19
 — — — — — история открытия 5
 — — — — — количественное определение 19
 — — — — — концентрация 226
 — — — — — локализация в клетках 34
 — — — — — механизм действия см. Участие витамина А в процессах метаболизма
 — — — — — обезболивающее действие 227
 — — — — — потребность 133
 — — — — — превращение в сетчатке 125
 — — — — — при гипертонической болезни 236
 — — — — — заболеваниях кожи 230
 — — — — — болезнь Дарье 230
 — — — — — Девержи 232
 — — — — — в раннем детском возрасте 232
 — — — — — ихтиозе 231
 — — — — — механизм действия 232
 — — — — — плоском лишае 232

Витамин А при заболеваниях кожи
псориазе 232

— — — симметричной кератодер-
мии 231

— — — угрях 232

— — — экземе 232

— — — органа слуха 237

— — — щитовидной железы 235

— — — пигментном ретините 234

— — — почечнокаменной болезни 234

— продукты метаболизма и их дей-
ствие на организм 113

— — окисление 28

— — — витамин А-эпоксид 29

— — — хромоген 420, 29

— — — хромоген 560, 30

Витамин А, продукты окисления, хро-
моген 50, 29

— производные 18, 31

— — биологические свойства 31

— — природные 23

— — химическое строение 31

— — свойства 20

— — синтетические 21

— свойства 20

— содержание в женском молоке и
молозиве 55

— — — крови 45, 46, 48

— — — — животных 46

— — — — человека при заболева-
ниях 51, 52, 53

— — — — — здорового 48

— — — — — органах и тканях 33

— — — — — организме плода 54, 55

— — — — — печени 36

— — — — — детей 38

— — — — — здорового человека 38

— — — — — при заболеваниях 39

— — — — — экспериментальных

поражениях 42, 43, 44

— — — — — факторы накопления 40

— — — — — животных 41

— — — стереоизомеры 20

— — — витаминная активность 21

— — — структурная формула 19, 20

— — — участие в белковом обмене 103

— — — окислительных процессах 98

— — — физико-химические свойства 18—20

— — — эпителизация раневых поверхно-
стей 227

Витамин А₂ 18, 26, 27, 119

— активность 28

Витамин А-альдегид см. Ретинен

— изомеры, биологическая актив-
ность 26

Витамин А-кислота 22

Витамин А-спирт 78, 80, 95, 126

— содержание в крови 47

— — — — человека при заболева-
ниях 52

Витамин А-эпоксид 29

Возраст, влияние на потребность в
витаминах А 137

Восхождение на высоту, влияние на
содержание витамина А в крови 50

— — — потребность в витамине А
139

Высшая нервная деятельность и ви-
тамин А 165

γ-каротин 110, 14, 15

Гемералопия см. Куриная слепота

Гипервитаминоз А 209

— взрослых 220

— — клинические симптомы 221

— — влияние антиоксидантов 214

— — детей 222

— — хронический 222, 223

— — изменение внутренних органов 211

— — — кожи 209

— — — минерального обмена 210

— — — свертывания крови 210

— — — скелета 210

— — — эндокринных желез 211

— — — местный, кожа 215

— — — — кости 216

— — — нарушения эмбриогенеза 211

— — — скрытая форма 213

— — — токсические дозы (витамина А)
220

— — — факторы, способствующие разви-
тию 213

— — — человека 219

— — — осложнение при применении
рыбьего жира 219

— — — отравление печенью белого
медведя 219

— — — экспериментальный 209

— — — каротином 220

Гиперкаротинемия 220

Гиперкератоз фолликулярный 191

— — — детей 195

— — — факторы, способствующие раз-
витию 195

Гиперлипохромия 54

Гипертоническая болезнь, лечение
цитралем 236

Гипофиз, влияние на превращение
каротина в витамин А 75

Гликолиз и каротин 100

Гормоны половые, влияние на содер-
жание витамина А в крови 51

— — — стероидные, влияние на содержа-
ние витамина А в крови 51

Дегидроретинол 26

Дигидрокозимаза 121

Диоксилутеин 16

Десквамация эпителия 198

Зрительный пигмент см. Пурпур
зрительный

Изокриптоксантин 15

Изоретинен а 26

Изоретинен b 26

Инфекционные заболевания, влияние
витамина А 229

Ихтиоз, лечение витамином А 231

Йодопсин 117, 124, 125

Канцерогенные вещества, влияние на
содержание витамина А в печени 44

Каротенин 16

Каротин, всасывание 84

— — влияние антиокислителей 93

— — — жиров пищи 89, 90, 91

— — — состава пищи 85

— — — токоферолов 92

— — нарушения 94

— превращение в витамин А 61

— — — — в коже 69

— — — — — крови 67

— — — — влияние антибиотиков 75

— — — — — витамина B₁₂ 75

— — — — — витамина С 76

— — — — — витамина Е 76, 92

— — — — — гипофиза 75

— — — — — надпочечников 75

— — — — — поджелудочной желе-
зы 74

— — — — — тиоурацила 71

— — — — — щитовидной железы
70, 71, 72, 73

— — — — место превращения 63

— — — — участие кишечной стенки
65, 66

— — — — — легких 68

— — — — — печени 64

— препараты 227

— содержание в женском молоке 57

— — — крови человека 53, 54

— — — органах и тканях 33

— — — организме плода 54, 55

Каротиноиды 7

— биосинтез 7

— классификация 8

Каротины 7

— изомеры, биологическая (прови-
таминная) активность 13, 14, 15

— стереоизомеры 12

— структурные изомеры 8

— физико-химические свойства 11

Карр — Прайса реакция см. Реакция
Карр — Прайса

Кератинизация 102, 165

Кератодермия симметричная, лечение
витамином А 231

Кератоз фолликулярный у детей 193

Кератомалиция 146, 153, 171, 189, 190

Китол 28

Кишечник, участие в превращении
каротина в витамин А 65

Кожа, заболевания, лечение витами-
ном А 232

— превращение каротина в вита-
мин А 69

Козимаза 121

Криптоксантин 12, 14, 15

Xanthosis cutis 54

Кровь, белки, содержание витами-
на А 45

— липиды и витамин А 46

— содержание витамина А 48

— — — определение 201

— — — при болезнях печени 52

— — — факторы влияющие 49

— — — спирта и эфиров витами-
на А 47

— участие в превращении каротина
в витамин А 67

Ксантофил 16

Ксерофтальмия 137, 146, 149, 153, 171,
174, 188, 190

Купферовские клетки, значение в об-
мене витамина А 36

Куриная слепота 115, 172, 174, 178,
207

Легкие, участие в превращении каро-
тина в витамин А 68

Лутеин 16

Лутеохром 16

Лучи Рентгена, влияние на потреб-
ность витамина А 139

— — — — содержание витамина А
в крови 50

Лярд, А-витаминный фактор 30

Метаболизм, участие витамина А,
каталитическое окисление меди 102

— — — обмен белковый 103

— — — — липоидов 105, 108

— — — — минеральный 112

— — — — нуклеиновых кислот 103

— — — — основной 111

— — — — серы 101

— — — — углеводов 111

— — — — холестерина 105, 107

— — — — окислительные процессы 98

— — — — синтез гормонов надпочеч-
ника 107

— — — — энзиматические процессы
100

Метгемоглобин, окисление витами-
на А 42

Надпочечник, влияние гормонов на
превращение каротина в витамин А
75

Надпочечник, гормоны, синтез и витамин А 107

Наркоз (эфирный), влияние на содержание витамина А в крови 51

Нервная система, влияние на содержание витамина А в крови 50

Неовитамин А_a 23

Неовитамин А_b 123

Нео-α-каротин В 14

Нео-α-каротин И 14

Нео-β-каротин В 14

Нео-β-каротин И 14

Нео-γ-каротин Р 14

Нео-криптоксантин 14

Нео-криптоксантин А 14

Неоретинен-а 26

Неоретинен-в 26, 125

Никотинамид 121

Нормы потребности витамина А 143

Опсин 118, 147

Орган зрения при А-авитаминозе 1153

— — — А-витаминной недостаточности, темновая адаптация 178

Ophthalmia hepatica 185

Папулы фолликулярные 192

Печень, болезни, содержание витамина А в крови 52

— содержание витамина А 36

— — — при различных заболеваниях 39

— — — у здорового человека 38

— — — факторы, влияющие на накопление 40

— — — в эксперименте, влияние канцерогенных веществ 44

— — — — холиновой недостаточности 44

— — — — отравление фосфором 42

— — — — — четыреххлористого углерода 42

— участие в превращении каротина в витамин А 64

— цирроз см. Цирроз печени

Поджелудочная железа, влияние на всасывание витамина А 83

— — — — превращение каротина в витамин А 74

Пол, влияние на потребность витамина А 137

Порфиросин 117

Потребность в витамине А, влияние внешней температуры 138

— — — — возраста 137

— — — — пола 137

— — — — рентгеновского облучения 139

— — — — данные эксперимента 133, 134, 135, 136

Потребность в витамине А при беременности 138

— — — — лактации 138

— — — — подъеме на высоту 139

— — — — физической работе 138

— — — — человека 140

— — — — клинико-гигиенические исследования 140

— — — — клинико-экспериментальные наблюдения 141

— — — — нормы потребления 143, 144, 145

— — — — суточная доза 142, 143

Почечнокаменная болезнь, лечение витамином А 234

Превращение каротина в витамин А, влияние гипофиза 75

— — — — и антитиреоидные вещества 71

— — — — — щитовидная железа 71

Про-γ-каротин 14

Профилактика А-витаминной недостаточности 228

Псевдожелтуха 54

Пурпур зрительный 115, 117

Реакция Карр — Прайса 19, 85

Ретинал 25

Ретинен 25, 26, 59, 113, 114, 116, 118, 119, 122, 125, 148

— превращение в витамин А 26, 119

Ретинен-изомераза 123, 124

Ретинен₂ 119

Ретиненредуктаза 119, 121

Ретинит пигментный, лечение витамином А 234

Ретиноевая кислота 22

Рибофлавин 121

Родопсин 117, 118, 125, 148

— регенерация 121

— синтез 122

Рыбий жир 226

— — токсические свойства 214

Световая чувствительность глаза 181

Скотопсин 125

Слух, нарушение, лечение витамином А 237

Спирт, влияние на содержание витамина А в крови 51

Стереоизомеры витамина А 20

— каротинов 12

Температура, влияние на содержание витамина А в крови 50

— внешняя, влияние на потребность в витамине А 138

Тиоурацил, влияние на превращение каротина в витамин А 71

Толерантность к витамину А, диагностическое значение кривых 204, 205

Толерантность к витамину А, кривые
при некоторых заболеваниях 203
— — — — у здоровых людей 202

Убихинон 109

Уродства врожденные на почве ги-
по- и авитаминоза А 167

Физическая нагрузка, влияние на со-
держание витамина А в крови 50

— — потребность в витамине А 138

Фотопсин 125

Фоторецепция, участие витамина А
115, 116

Холестерин, влияние витамина А
105

Холин, превращение каротина 44

— — — при атеросклерозе 107

Хромоген-570 29

Хромоген-420 29

Хромоген-560 30

Хромогены 113

Хронаксия, изменение при А-авита-
минозе 165

Цирроз печени и витамин А 44

— — содержание витамина А в кро-
ви 52

Цитраль 235

Щитовидная железа, влияние на пре-
вращение каротина в витамин А
70

— — заболевания, лечение витами-
ном А 235

— — — и превращение каротина в
витамин А 71

Эпителий, изменения при А-авитами-
нозе, 149

Эфиры витамина А 78, 80

— — содержание в крови 47

— — — — человека при заболе-
ваниях 52

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
История открытия	5
Глава 1. Каротины и каротиноиды	7
Биосинтез и классификация каротиноидов	7
Каротины, их структурные изомеры и производные	8
Стереоизомеры каротинов	12
Биологическая (провитаминная) активность пространственных и структурных изомеров каротинов	13
Астаксантин	17
Глава 2. Витамин А и его производные	18
Физико-химические свойства витамина А	18
Стереоизомеры витамина А	20
Синтетические производные витамина А	21
Витамин А-кислота	22
Синтетические эфиры витамина А	22
Аксерофтен	23
Природные производные витамина А	23
Неовитамин А _a	24
Ангидровитамин А	25
Витамин А-альдегид	26
Витамин А ₂	28
Китол	28
Продукты окисления витамина А	30
А-витаминный фактор лярда	31
Химическое строение и биологические свойства производных витамина А	32
Антиметаболиты витамина А и каротинов	33
Глава 3. Содержание витамина А и каротина в организме	33
Содержание в органах и тканях	36
Содержание витамина А в печени	40
Факторы, влияющие на содержание в печени витамина А	42
Изменения содержания витамина А в печени при ее экспери- ментальных поражениях	45
Содержание витамина А в крови	45
Витамин А и белки крови	48
Содержание витамина А и каротина в крови здорового че- ловека	49
Факторы, влияющие на содержание витамина А в крови	51
Содержание витамина А и каротина в крови при некото- рых заболеваниях	54
Содержание витамина А и каротина в организме плода	55
Содержание витамина А в молоке и молозиве	55

Глава 4. Превращение каротина в витамин А	59
Окислительное расщепление каротина. Апо-каротинали	59
Провитаминная активность β -каротина	60
Превращение каротина в витамин А путем асимметричного окисления каротина	61
Место превращения каротина в витамин А	63
Участие кишечной стенки в превращении каротина в витамин А	65
Внекишечное образование витамина А	67
Факторы, влияющие на превращение каротина в витамин А	70
Влияние функционального состояния эндокринных органов на превращение каротина в витамин А	70
Влияние щитовидной железы	70
Влияние поджелудочной железы	74
Влияние гипофиза и гормонов надпочечников	75
Влияние некоторых витаминов и антибиотиков на превращение каротина в витамин А	75
Глава 5. Всасывание и выделение витамина А и каротина из организма	77
Всасывание витамина А	77
Влияние состава пищи на всасывание витамина А	80
Всасывание эмульгированных и воднодисперсных препаратов витамина А	81
Влияние функционального состояния желудочно-кишечного тракта на всасывание витамина А	82
Влияние ферментов поджелудочной железы на всасывание витамина А	83
Всасывание каротина	84
Влияние состава пищи на всасывание каротина	85
Влияние жиров пищи	89
Влияние токоферолов и синтетических антиокислителей на всасывание каротина и превращение его в витамин А	92
Нарушение всасывания каротина	94
Выделение витамина А из организма	95
Выделение витамина А с мочой	95
Выделение витамина А с калом	96
Глава 6. Механизм действия витамина А и его участие в процессах метаболизма	98
Участие витамина А в окислительных процессах	98
Влияние витамина А и каротина на ферментативные процессы	100
Обмен серы, кератинизация эпителия и каталитическое окисление меди	101
Влияние витамина А на обмен нуклеиновых кислот	103
Участие витамина А в белковом обмене	103
Роль витамина А в обмене липидов	105
Влияние витамина А на обмен холестерина	105
Соединения SA (убихинон), SC и витамин А	108
Влияние витамина А на обмен углеводов	111
Влияние витамина А на основной обмен	111
Витамин А и минеральный обмен	112
Продукты метаболизма витамина А и их действие на организм	113
Глава 7. Витамин А и процессы фоторецепции	115
Химическая природа и свойства зрительного пурпура (родопсина и порфиросина) и ретиненов	117
Превращение ретинена в витамин А. Ретиненредуктаза и ферментные системы, участвующие в восстановлении ретинена	119

Регенерация родопсина	121
Йодопсин	124
Глава 8. Взаимоотношения между витамином А и другими витаминами в организме	127
Витамин А и витамины группы В	127
Витамин А и витамин С	128
Витамин А и витамин D	130
Витамин А и витамины К и Е	131
Глава 9. Потребность в витамине А	133
Изучение потребности в витамине А в эксперименте	133
Факторы, влияющие на потребность в витамине А	137
Потребность человека в витамине А	140
Глава 10. Экспериментальный А-авитаминоз	146
Проявления экспериментального А-авитаминоза	146
Изменения при А-авитаминозе в отдельных органах и тканях	149
Изменение эпителиальной ткани	149
Изменения в крови и в системе лимфоидной ткани	158
Изменения в костях	158
Изменения нервной системы	161
Изменения в органах половой системы	165
Влияние витамина А на процессы эмбриогенеза	166
Местная и общая инфекция при экспериментальном А-авитаминозе	168
Глава 11. А-витаминная недостаточность у человека	171
Клинические проявления А-витаминной недостаточности у человека	172
Изменения органа зрения при А-витаминной недостаточности	178
Темновая адаптация, ее исследование и нарушения	178
Факторы, влияющие на темновую адаптацию	180
Нарушения темновой адаптации при эндогенной А-витаминной недостаточности	185
Изменения конъюнктивы и роговицы	188
Изменения кожи при А-витаминной недостаточности	191
Глава 12. Диагностика А-витаминной недостаточности у человека	197
Изменения слизистых оболочек	197
Биомикроскопия роговицы	201
Определение содержания витамина А в крови	201
Изменения содержания витамина А в крови после нагрузки витамином А	202
Исследование темновой адаптации глаза	206
Исследования поля зрения	207
Электроретинограмма	207
Оценка методов диагностики А-витаминной недостаточности	208
Глава 13. Гипервитаминоз А	209
Экспериментальный гипервитаминоз А	209
Местное действие больших доз витамина А	215
Гипервитаминоз А у человека	219
Гипервитаминоз А у взрослых	221
Гипервитаминоз А у детей	222
Глава 14. Лечебное и фармакологическое действие витамина А	226
Препараты витамина А и каротина	226
Фармакологическое действие каротина, витамина А и их производных	227
	277

Применение витамина А для профилактики и терапии А-вита- минной недостаточности	228
Влияние витамина А на течение и профилактику инфекцион- ных заболеваний	229
Применение витамина А при заболеваниях, не связанных с А-витаминовой недостаточностью	230
Заболевания кожи	230
Почечнокаменная болезнь	234
Пигментный ретинит	234
Заболевания щитовидной железы	235
Гипертоническая болезнь	236
Заболевания органа слуха	237
Литература	238
Предметный указатель	272

228
229
230
230
234
234
235
236
237
238
272

Натансон Адольф Оскарович
Витамин А и А-витаминная недостаточность

Редактор *С. Г. Аптекарь*
Техн. редактор *К. К. Сенчило*
Корректор *Е. А. Круглова*
Переплет художника *Б. Н. Гутентога*

Сдано в набор 3/VIII 1960 г. Подписано к печати
4/II 1961 г. Формат бумаги $60 \times 92^{1/16} = 17,5$ печ. л.
(условных 17,5 л.) 17,83 уч.-изд. л. Тираж 5000 экз.
Т02151. МН-71

Медгиз, Москва, Петровка, 12
Заказ 413. 1-я типография Медгиза, Москва,
Ногатинское шоссе, д. 1
Цена 1 р. 09 к.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

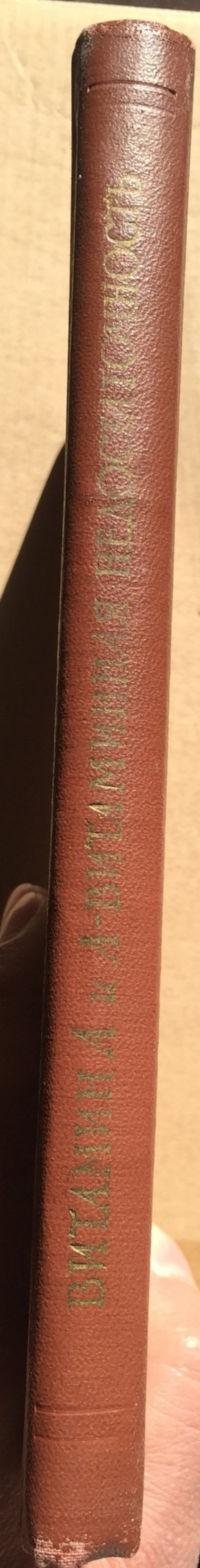
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

1p. 09K



DUTY AND THE